

2014年7月 第1卷 第4期
ISSN 1369-7137



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

Editors-in-Chief:

Anna Fenton

Nick Panay

更年期 (中文版)

主编：郁琦

informa
healthcare

This journal is covered in
Index Medicus, MEDLINE and
Current Contents

更年期 (中文版)

编辑委员会

Editorial Board of
Chinese Edition

名誉顾问:

郎景和 林守清 刘建力
A Fenton N Panay

主 编:

郁 琦

副主编 (以姓氏笔画为序):

狄 文 张绍芬 张淑兰
陈 蓉 徐 苓

编委 (以姓氏笔画为序):

丁 岩 马 颖 王世宣
王惠兰 史惠蓉 吕淑兰
任慕兰 阮祥燕 阴春霞
杨 欣 吴 洁 张治芬
张雪玉 林 元 周红林
徐克惠 郭雪桃 唐良莩
黄 薇 符书馨 惠 英
谢梅青 雷小敏

致谢:

感谢拜耳医药保健有限公司对
更年期 (中文版) 的出版提供
支持

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市西城区阜外大街2号
万通大厦B座2007室, 100037

联系电话:

86(0)10-6801 5996

邮 箱:

Maggie.meng@contentednet.com

CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

更年期 (中文版)

This Excerpts Edition is compiled and published by Content Ed Net LLC and consists of a collection of articles selected by the Editorial Board Members of this Excerpts Edition and edited by Content Ed Net LLC, with permission from the International Menopause Society. The articles reproduced in the Chinese edition were originally published in the Climacteric Journal by Informa UK Limited in the English Language. The copyright in the journal is vested in the International Menopause Society. Content Ed Net LLC has received permission from the International Menopause Society to publish this Excerpts Edition and distribute it to medical professionals within China.

© 2014 by International Menopause Society.

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of Content Ed Net LLC in respect of the translation and the International Menopause Society in respect of the underlying rights, or as expressly permitted by law.

Content Ed Net LLC is solely responsible for the translations published in this Excerpts Edition. The International Menopause Society played no role in the reproduction of this publication and is not responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the reproduction of the reprint.

All reasonable precautions were taken by the International Menopause Society and the original editors to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in *Climacteric*. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in *Climacteric* and reproduced in this Excerpts Edition, and in interpretation of published material, lies with the medical practitioner. The International Menopause Society cannot accept any liability whatsoever in respect of any claim for damages or otherwise arising therefrom. Please inform Content Ed Net LLC of any errors.

The opinions expressed in *Climacteric* articles reproduced in this Excerpts Edition are those of the original authors and do not necessarily reflect those of the International Menopause Society.

Although all advertising material published in this publication is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement by the International Menopause Society or Content Ed Net LLC of the quality or value of such product or of the claim made of it by its manufacturer.

版权所有。经国际绝经学会 (International Menopause Society) 授权, 同意在中国创建更年期中文版。中文版的选文和翻译审校工作由专设的编辑委员会负责, Content Ed Net 有限责任公司负责刊物的编辑和发行。中文版的文章源自 Informa UK Limited 的 *Climacteric* 英文版杂志, 版权归国际绝经学会所有。

未经国际绝经学会同意, 严禁以任何语言、形式或途径复制本刊物的内容, 包括利用电子、机械、影印等方式对此刊物文字或插图作全部或部分之抄袭、复制或传播; 或将此出版物储存于任何检索库存系统内。

Content Ed Net 有限责任公司对本刊翻译文字负责, 对于本刊翻译文字中出现的错误、遗漏和其他缺陷, 国际绝经学会不承担任何责任。

除非明确声明, 本刊发表的观点仅代表作者本人, 而不代表本刊观点。因产品责任、疏忽或使用文章内介绍的方法、产品及观点等对个人或财产所造成的伤害或损失, 国际绝经学会或 Content Ed Net 有限责任公司均不承担任何责任。

所有刊登在本刊的广告均应符合伦理 (医学) 标准, 国际绝经学会或 Content Ed Net 有限责任公司并不保证相关产品的质量、价值或厂家的主张。

目录 2014年7月 第1卷 第4期

心血管疾病专题

综述

更年期女性的心血管健康：激素补充治疗时机的影响

Cardiovascular health in the menopausal woman: impact of the timing of hormone replacement therapy

CLIMACTERIC 2012;15:299-305 ----- 朱瑾 陈瑞芳 译 张绍芬 审校----- 1

论著

绝经后绝经症状与心血管疾病危险因素

Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause

CLIMACTERIC 2012;15:157-162 ----- 林琳 刘新莲 译 丁岩 审校----- 8

绝经对心血管疾病及其危险因素的影响——一项9年随访研究

Effect of menopause on cardiovascular disease and its risk factors: a 9-year follow-up study

CLIMACTERIC 2014;17:164-172 ----- 陈蓉 译----- 14

社论

钙补充治疗：是否伴随心血管疾病风险？

Calcium supplementation: is there a cardiovascular risk?

CLIMACTERIC 2011;14:1-2 ----- 沈杨 译 任慕兰 陆静 审校----- 22

绝经后激素补充治疗与心血管疾病：经皮雌二醇与微粒化黄体酮的价值

Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone

CLIMACTERIC 2012;15(Suppl 1):11-17 ----- 丁永慧 译 张雪玉 审校----- 24

脂质指南——我们的方向正确吗？

Lipid guidelines – are we heading in the right direction?

CLIMACTERIC 2014;17:107-108 ----- 王丽平 译 任慕兰 陆静 审校----- 31

摘要

屈螺酮对心血管和乳腺影响的临床前研究

CLIMACTERIC 2010;13:22-33 ----- 王惠兰 译 --- 33

绝经妇女的内皮功能和心血管危险分层

CLIMACTERIC 2010;13:45-54 ----- 唐良茜 冷若冰 译 --- 33

激素补充治疗对早期绝经女性心肌运动的影响

CLIMACTERIC 2010;13:157-170 ----- 阴春霞 译 --- 34

绝经后妇女骨密度减小与亚临床动脉粥样硬化的关系

CLIMACTERIC 2010;13:254-258 ----- 廖秀花 译 林元 审校 --- 34

女性高血压：孕酮和醛固酮的作用

CLIMACTERIC 2010;13:307-313 ----- 张治芬 译 --- 35

绝经管理：基于心血管疾病风险的方法

CLIMACTERIC 2010;13:328-339 ----- 王彦洁 杨欣 译 --- 35

健康、近期绝经妇女的绝经症状与亚临床动脉粥样硬化有关

CLIMACTERIC 2012;15:350-357 ----- 周红林 译 --- 36

心肌梗死后激素治疗的随访

CLIMACTERIC 2012; 15: 538-541 ----- 傅璟 黄薇 译 --- 36

动脉僵硬度在绝经期并未呈现出随年龄增加而加重

CLIMACTERIC 2013;16:62-69 ----- 雷小敏 译 --- 37

亚洲与西方女性在绝经方面的差异

CLIMACTERIC 2014;17:23-28 ----- 杜鹃 阮祥燕 译 --- 37

绝经后妇女中生活方式和高密度脂蛋白胆固醇的关系

CLIMACTERIC 2014;17:37-47 ----- 马颖 译 --- 38

绝经过渡期轻度体育锻炼是减轻肥胖的更好抉择

CLIMACTERIC 2014;17:79-86 ----- 符书馨 罗辰 译 --- 38

中国绝经后妇女尿酸水平与代谢综合征的相关性

CLIMACTERIC 2014;17:148-154 ----- 郭雪桃 丛新茹 译 --- 39

女性绝经过渡期的激素变化与体内脂肪量有关

CLIMACTERIC 2014;17:183-190 ----- 吴洁 译 --- 39

更年期女性的心血管健康：激素补充治疗时机的影响

Cardiovascular health in the menopausal woman: impact of the timing of hormone replacement therapy

G. Rosano, C. Vitale, I. Spoletini and M. Fini

朱瑾 陈瑞芳 译 张绍芬 审校

Centre for Clinical and Basic Research, IRCCS San Raffaele Roma, Rome, Italy

关键词：激素补充疗法；心血管风险；雌激素；孕激素；绝经后妇女；绝经

摘要

由于女性健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 初期结果的报道, 激素补充疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 对心血管系统的影响这一话题就一直存在较多争议。然而, 对WHI研究结果重新分析发现, HRT和心血管疾病风险的相关性受到数个因素的影响, 其中, 绝经年龄和用药时间尤为关键。临床前和人体研究均发现, 雌激素对心血管健康者和血管动脉粥样硬化者的心血管系统的作用是不同的。事实上, 虽然HRT对已有动脉粥样硬化的患者没有保护作用, 但它可能对心血管健康者或早期动脉粥样硬化者有益或至少无害。然而, 雌激素对非子宫切除者心血管系统的作用最终受到共同给药的孕激素类型、剂量、给药途径的影响。正在进行的有关HRT开始时间的研究结果将有助于女性对于更年期的健康问题做出更好的决策。目前的治疗指南推荐妇女在绝经后尽早开始HRT以缓解血管舒缩症状。

引言

自从女性健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) 结果发表后^[1,2], 有关激素补充疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 对心血管疾病的影响就受到了广泛讨论。WHI的早期结果显示, 虽然雌激素治疗 (ET) 并未增加子宫切除后女性的心血管疾病发生的风险, 但雌激素/孕激素联合治疗 (EPT) 却能显著增加未行子宫切除妇女的心血管疾病的发生, 主要是静脉血栓栓塞^[1]。比较WHI的早期观察性研究结果和最近重新分析的结果, 发现HRT和心血管疾病的相关性并不十分明确, 其中可能受到患者的年龄、绝经后HRT开始时间等相关因素影响。本文描述了HRT对心血管疾病影响的临床证据, 尤其着重于更年期妇女使用HRT的起始时间。

观察性研究的证据

观察性研究结果表明, HRT能有效降低心血管疾病的风险^[3-6]。护理健康研究机构对70 533名绝经后妇女进行了长达20年的随访, 发现与未使用HRT者相比, 使用HRT患者的冠心病发生率及死亡率均较低^[3-6]。总体而言, 调整心血管危险因素后, 使用HRT的患者其主要冠状动脉事件发生风险较非使用者降低39%^[5]。经计算分析, 100 000名55 ~ 59岁使用HRT的女性中, 每年预计心血管疾病的发生少于55例 (雌激素治疗者少于60例, 雌激素/孕激素联合治疗者少于21例)。观察性研究的荟萃分析提示雌激素治疗可以降低35%的心血管疾病发生风险^[7]。但值得关注的是, 在这些观察性研究中, 妇女接受HRT的主要目的是为缓解更年期症状, 并且通常在绝经后的几年内开始HRT。

Correspondence: Professor G. Rosano, Centre for Clinical and Basic Research, IRCCS San Raffaele Roma, Via della Pisana 235, 00163 Rome, Italy

随机临床试验的证据

随机临床试验已经证实了HRT可降低更年期妇女心血管疾病风险的假设^[1,2,8-10]。与绝大部分观察性研究是在健康女性中进行的所不同,心脏与雌孕激素补充治疗研究(Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, HERS)是第一项在绝经后妇女中进行的随机试验,检测了已有冠状动脉疾病妇女的心血管疾病结局(作为一级终点)^[8,9]。这项为期4年、包含2763名妇女(平均年龄67岁)的二级预防试验表明,接受HRT的妇女冠心病的发生风险在随机化后第一年增加;其中EPT组每1000名妇女每年发生42.5例事件,而安慰剂组为每1000名妇女每年发生28.0例($P \leq 0.05$)^[9]。但是这种作用在随后的几年开始逐渐下降,到了治疗的第4~5年时,EPT组和安慰剂组分别为每1000名妇女每年发生23.0例vs. 34.4例(无统计学意义)。在一项开放扩展研究(HERS II;共随访6.8年)中观察到,组间冠心病发生率无差异,EPT组和安慰剂组分别为每1000名妇女每年发生36.6例和36.8例事件^[8]。因此,冠心病发生的风险在EPT组及安慰剂组间以及基线时是否服用他汀类药物组间均无显著差异^[8]。

一项为期12个月的随机、安慰剂对照有关绝经后长期服用雌激素的女性国际研究项目(WISDOM)发现,与安慰剂相比,EPT可显著增加主要心血管事件及静脉血栓的发生,EPT组2196名妇女中发生22例主要心血管事件,安慰剂组2189名妇女中无一例发生($P=0.016$);EPT组发生22例静脉血栓事件,而安慰剂组发生3例($P \leq 0.05$)^[10]。在同一研究中比较接受EPT($n=815$)与ET($n=826$)治疗的情况,结果显示,两种治疗间心血管事件的发生率无显著差异。

WHI是迄今为止规模最大的随机试验,主要评价EPT或ET对无更年期症状的晚期绝经后妇女的影响。然而,参与WHI这项研究的妇女不能真正代表临床实践中或观察性研究中接受HRT的普通人群。事实上,参与WHI研究的妇女年龄偏大,且具有多种未经控制的或无临床症状的心血管疾病危险因素。在ET组中,平均年龄为64岁,约25%的妇女年龄 ≥ 70 岁^[2]。EPT组的平均年龄63岁,21%的妇女年龄 ≥ 70 岁,35%的妇女接受高血压治疗,另有13%的妇女胆固醇水平升高^[1]。

由于研究初步报告^[1]中风险的各种统计报告以及研究结果的修正分析^[11],使得对WHI研究中EPT组结果的解释变得非常复杂。应用未调整可信区间(confidence intervals, CIs)的修正分析结果表明,EPT可增加脑卒中、深静脉血栓形成和肺栓塞的发生风险^[11-13]。应用调整后CIs的分析结果表明,EPT可显著增加静脉血栓事件(包括深静脉血栓形成

和肺栓塞)的发生风险^[12]。在随访中,对WHI($n=16\ 608$)和单独观察组($n=53\ 054$)的数据再分析时,发现HRT对冠心病、脑卒中和静脉血栓发生风险的影响是先增加,随后进行性下降^[14]。事实上,EPT对冠心病的危险比在随访的前2年是1.58(95% CI: 1.12 ~ 2.24),随访5年或以上则降至为0.86(95% CI: 0.59 ~ 1.26)^[14]。

在WHI的ET组中,冠心病的发生风险无增加,但是脑卒中和深静脉血栓形成风险增加^[2,15,16]。ET组和安慰剂组脑卒中的年发生率分为0.45%和0.33%($P=0.008$),而且大部分为缺血性脑卒中。ET组和安慰剂组深静脉血栓的形成分别为0.23%和0.15%($P \leq 0.05$)^[15,16]。

在对WHI的联合研究(包含ET和EPT组)结果进行二级分析时发现,在绝经时间 ≤ 10 年的妇女中,与安慰剂相比,HRT具有显著降低心血管疾病发生风险的趋势($P=0.02$)^[17]。这一较年轻组使用HRT可使每10 000名妇女每年发生 < 6 例冠心病事件,与之相比,绝经后10~19年组每10 000名妇女每年发生 > 4 例冠心病事件,绝经后20年及以上组每10 000名妇女每年发生 > 17 例。在EPT组,只有在绝经20年或以上者冠心病的发生率显著增加(年发生率0.75% vs. 安慰剂组0.46%, $P \leq 0.05$),绝经10年以内者冠心病的发生率非显著性下降(年发生率0.19% vs. 安慰剂组0.22%)^[11]。同样的,在雌激素试验中,50~59岁妇女的冠心病发生率亦非显著性下降(年发生率0.14% vs. 安慰剂组0.24%)^[2]。随机化研究的meta分析显示, ≤ 60 岁的妇女接受HRT后心血管事件的发生风险降低(OR: 0.68; 95% CI: 0.48 ~ 0.96),但是年龄较大的妇女在治疗的第一年心血管事件发生风险增加(OR: 1.47; 95% CI: 1.12 ~ 1.92)^[18]。

随机化研究中发生的较年轻妇女风险降低与观察性研究的结论一致。对护士健康研究的数据进行再分析,发现绝经后马上接受HRT治疗的妇女冠心病发生风险下降,而绝经10年或以上者HRT治疗对冠心病发生风险影响不显著^[9];随后的研究显示,绝经10年或以下者HRT治疗可使冠心病的发生风险降低46%^[20]。

对待WHI研究中关于HRT对心血管疾病发生风险的影响,我们必须要有正确的观点,这点非常重要^[21]。在WHI最早发表的研究结果显示,10 000名使用EPT的妇女每年额外发生25例心血管疾病事件。另外,WHI研究中观察到的冠心病发生风险增加与护士健康研究中发现的一致,即体重指数从22 kg/m²上升到24 kg/m²(均在正常范围内),冠心病发生的风险增加(图1)^[22]。

然而,WHI研究结果的发表导致了临床上HRT使用的减少。全美健康报告分析发现,HRT使用的减少虽然可使急

性心肌梗死的发生率显著降低,即每10 000名妇女每年少于25例事件,但因急性脑卒中所致的住院率和死亡率并未降低^[23]。

观察性试验与随机对照试验差异的可能原因

观察性试验与随机对照试验的结果差异存在3种可能的原因^[21]。第一种可能性是观察性研究结果无效,因为排除了那些在HRT治疗早期即发生不良事件的妇女或者选择进行HRT治疗的妇女总体上较未使用组更加健康,即存在“健康使用者偏倚”^[24]。第二种可能性是随机对照试验结果无效,因为排除了因缓解更年期症状而进行HRT治疗的较为年轻的妇女。第三种可能性是两种试验结果均有效,而且两者之间的差异可以解释。

绝经后的时间

观察性研究与随机对照研究纳入人群有着重要的不同。观察性研究中评估的妇女倾向于围绝经妇女或绝经早期妇女,以及开始接受HRT治疗时普遍健康的妇女。例如,护理健康研究入选的妇女年龄在55岁,最初随访10年后,25%的妇女报告有高血压,4%患有糖尿病,11%患有高脂血症^[6]。相比之下,WHI及HERS研究入选的妇女年龄较大,且平均绝经至少10年以上。WHI研究中,入选的妇女平均年龄为63~64岁,而且四分之一的妇女≥70岁^[2]。研究人群间的差异导致如下假说,即绝经后的时间长短影响HRT的心血管效应^[25]。

目前已证据支持绝经时间对心血管影响的重要因素。一项在猴子中进行研究表明,在手术诱发的绝经后即刻使用HRT能减少动脉粥样斑块的形成,而HRT被延迟至绝经后2年(相当于人类绝经6年)使用时,未观察到对动脉粥样

样硬化的作用^[26]。事实上,这些研究结果表明,预防动脉粥样硬化最有效的方法是在围绝经期使用含雌激素的口服避孕药,随后绝经后使用HRT。这些研究显示,外科绝经后即刻给予雌激素补充治疗可阻断平均70%的冠状动脉粥样硬化的进展。

3项血管造影研究发现,HRT对已有冠状动脉疾病的进展无作用;这也证明HRT在已形成的动脉粥样硬化性疾病中缺乏保护作用^[27-29]。女性维生素和雌激素血管造影研究(Women’s Angiographic Vitamin and Estrogen, WAVE)将423名造影证实冠状动脉狭窄的绝经后妇女随机分成ET/EPT组或安慰剂组,服用或不服用每日一次的维生素E和C^[29]。平均随访2.8年后,发现HRT和安慰剂组以及安慰剂和维生素组之间在冠状动脉狭窄进展方面均无显著差异。在另一项为期3年包含309名绝经后冠心病妇女的随机、安慰剂对照研究中发现,与安慰剂相比,ET和EPT使低密度脂蛋白水平显著下降(分别为9.4%和16.5%),而高密度脂蛋白水平升高(分别为18.8%和14.2%),但HRT组和安慰剂组间患者的冠脉直径大小无明显差异^[27]。同样,在另一项随机化的“女性雌孕降脂激素相关的动脉粥样硬化回归试验(Women’s Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial, WELL-HART)”的研究中,入组的226名绝经后妇女均患有至少一处冠状动脉损伤且低密度脂蛋白水平<130 mg/dl,接受ET、EPT和安慰剂治疗3年后,行冠脉造影术检查其冠脉狭窄程度,发现三组间无差异^[28]。

相反,在一项222名无基础心血管疾病、但胆固醇水平升高(≥130 mg/dl)的绝经后妇女参加的随机、安慰剂对照试验中发现,接受雌激素治疗2年后,与安慰剂相比,该组

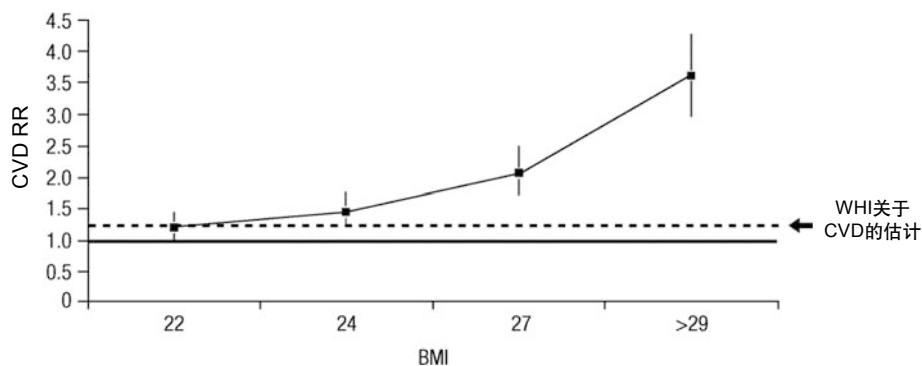


图1 护士健康研究妇女中心血管疾病风险和体重指数(BMI)的相关性^[21]。RR: 相对危险度; CVD: 心血管疾病。WHI: 女性健康研究。(该图经允许后由Karas RH制作。激素治疗对心血管系统影响的现存争议。Clin Obstet Gynecol,2004,47:489-99)

亚临床颈动脉粥样硬化进展的发生率明显较低^[30]。然而，亚组分析中发现，在接受ET治疗但未进行降脂治疗的女性中，动脉粥样硬化发展率降低，但此现象在仅接受降脂治疗的女性中并未观察到，提示ET治疗可能作为降脂治疗的一种方案。在WHI的一项亚研究中对1064名妇女行胸部CT检查发现，与安慰剂相比，接受ET治疗的妇女，其冠状动脉钙化的程度较轻^[31]。此外，卵巢切除及未行HT治疗的患者中冠脉钙化的发生也较为普遍，进一步说明雌激素的缺乏可能与冠心病的发生相关^[32]。

由于人口统计学和临床特征，那些纳入WHI研究的女性，虽然她们在纳入研究的初始阶段并无明显的心血管疾病的临床表现，但很可能已经存在一些亚临床的动脉粥样硬化。事实上，这些患者平均年龄63岁且体重指数偏高；约1/3的患者有高血压且绝大部分未经降压治疗，且约一半的患者为吸烟或有吸烟史^[1]。由于高龄及普遍存在危险因素，与参与“护士健康研究”的女性相比，参与WHI研究的安慰剂组女性可能具有较高的心血管事件发生风险。因此，关于WHI的研究是否为真正意义上的二级预防研究仍存在争议^[33]。

激素使用及绝经时间对心血管系统的影响

大部分关于雌激素对心血管系统影响的研究是在健康患者中进行的，证据显示，心血管系统对雌激素的反应可能与患者的年龄、绝经时间及心血管系统的基础状态相关^[34-36]。例如，对40名女性冠状动脉样本尸检研究发现，21例非心脏病死亡的患者样本中有15例显示雌激素受体阳性；而19例动脉粥样硬化患者的样本中，仅6例雌激素受体阳性^[35]。与绝经后女性相比，雌激素受体与动脉粥样硬化的关系在绝经前女性中表现得更密切。在一项134名绝经后女性参与的研究中发现，研究基线时的血流介导的血管扩张（一项测量血管内皮功能的指标）与绝经时间长短及未使用外源性雌激素女性的年龄呈负相关^[34]。长期和短期ET治疗能改善所有绝经后女性的血管内皮功能，但是对绝经5年内妇女的作用较绝经5年以上妇女的作用更为明显。

在动物和人类研究中所显示的随年龄及绝经状态不同，雌激素对心血管系统的不同作用影响了如下假说，即对于HRT对新近更年期妇女心血管健康积极或中性作用存在一个“机会窗”，尽管这一假说尚未得到临床终点试验的证实^[37]。由于孕激素有不同的代谢和血管作用，可能增加或抵消雌激素诱发的效应，因此，各种HRT制剂对心血管风险的总体作用进一步复杂化^[38-40]，而且不同的给药途径也可能有不同的作用^[41,42]。

激素使用及绝经时间对心血管疾病危险因素的影响

绝经对心血管系统存在不良影响，可能与绝经后雌激素对血管系统活性有益作用的消失直接相关（血管内皮功能，肾素-血管紧张素-醛固酮系统，动脉粥样硬化）；还可能因为绝经对血压、血脂、血糖，血凝度及纤溶系统、心室功能等冠心病的主要传统危险因素存在间接的不良作用^[43-45]。研究发现，经过HRT治疗尤其是在绝经早期就接受治疗的患者，心血管疾病的发生率及严重程度均较未接受HRT治疗的女性为轻，这也说明了卵巢激素对心血管系统的有利作用。同样的，在年轻女性中，内源性雌激素及接受雌激素治疗可延缓早期的动脉粥样硬化及血栓的形成。然而，在已经形成动脉粥样硬化的年老女性中，雌激素可能会产生不利影响（图2）^[46]。但是最近的一篇报道提到，对于那些虽有心血管疾病危险因素但正规治疗过的女性，即便是在绝经后，长期的雌激素治疗仍能在维持血管内皮依赖性冠脉功能方面发挥作用^[47]。

最后，曾有报道在有血管舒缩症状（如潮热或盗汗）妇女中晚期开始HRT治疗与冠心病发生风险间的相关性较高^[17,48]，可能跟雌激素浓度降低及血管不稳定相关。然而，WHI正在进行一项将未使用、已使用以及正在使用HRT妇女均纳入研究的观察性试验，其最新研究报告^[49]表明，基线时冠心病风险与血管舒缩症状间的相关性独立于HRT的使用。然而，令人惊奇的是绝经后晚期出现的血管舒缩症状与冠心病发生风险和全因死亡率相关，而早期（即围绝经期）出现的血管舒缩症状与心血管发生风险和死亡率降低相关。因此，有学者假设^[49]，围绝经期和绝经后晚期出现血管舒缩症状可能代表两种完全不同的病理进程，但仍有待进一步研究证实，此外，还需明确其与HRT治疗的起始时间的关系。

结论

已有的证据表明，HRT治疗对心血管健康和早期的动脉粥样硬化患者有潜在益处或者无害处。但对晚期的动脉粥样硬化患者有害或者无作用，并且可能导致其心血管疾病的风险增高。治疗指南认为对无心血管疾病的绝经早期的妇女使用HRT治疗血管舒缩症状（主要用药指征），不良心血管事件的发生率较低^[50,51]。最终，由于较年轻的刚绝经不久的妇女心血管疾病的发生率极低，因此成千的受试者按要求参加了随机试验，目的在于观察HRT和安慰剂组可能发生临床事件的差异。因此，更多的试验开始关注替代终点，以为解决当前存在的矛盾提供更多的信息。例如，随机、安慰剂对照的Kronos早期雌激素预防研究（Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEPS）观

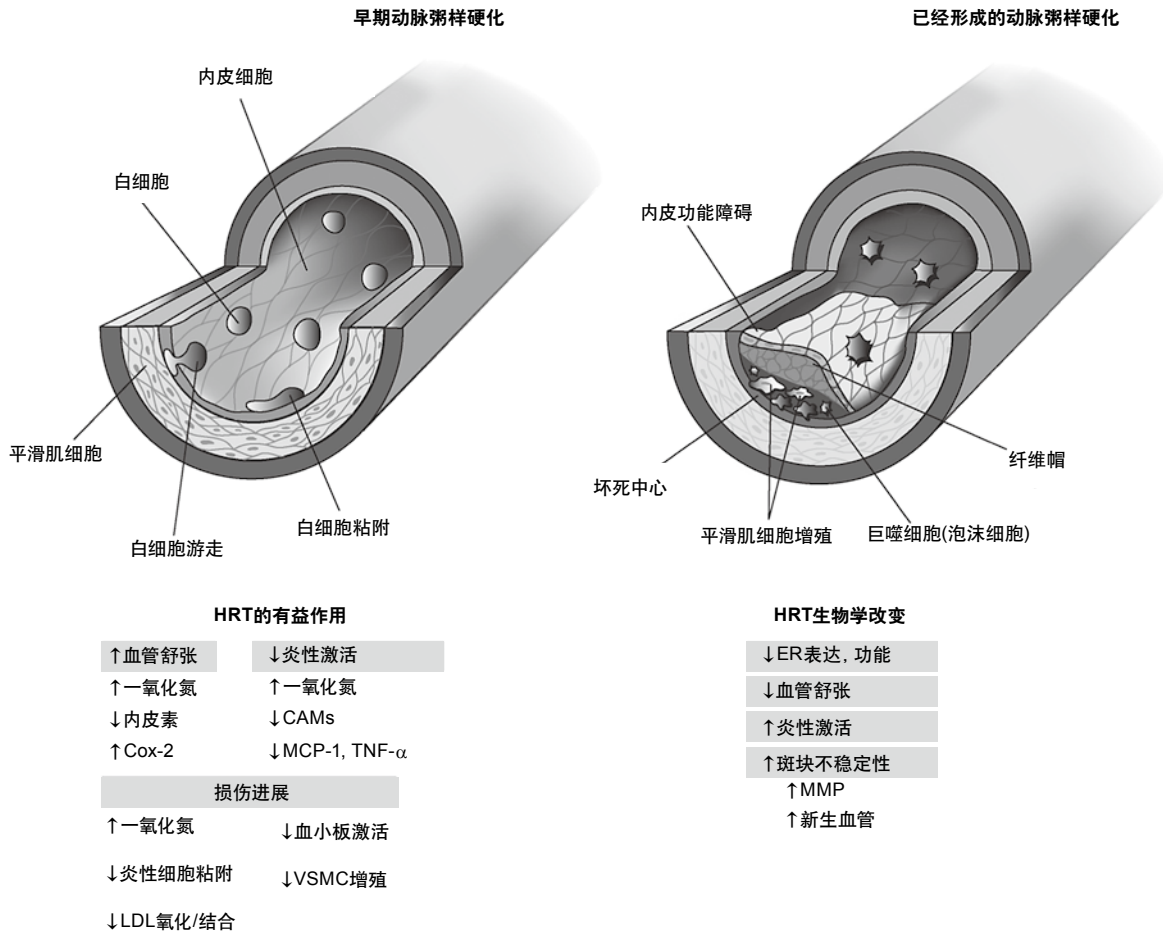


图2 HRT对早期动脉粥样硬化和已经形成动脉粥样硬化的影响(时间假说)^[46]。CAMs: 细胞粘附分子, MCP-1: 单核细胞趋化因子-1, TNF-α: 肿瘤坏死因子α, VSMC: 血管平滑肌细胞, LDL: 低密度脂蛋白, ER: 雌激素受体, MMP: 金属基质蛋白酶。(Mendelsohn ME, Karas RH, Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science 2005;308:1583-7. 经AAAS允许后复制)。

察了HRT对绝经3年以内女性的颈动脉血管中层内膜厚度的影响^[52], 而最新的早期与晚期雌激素干预试验 (Early vs. Late Intervention Trial with Estrogen, ELITE) 比较了HRT对绝经<6年和绝经6 ~ 10的女性颈动脉血管中层内膜厚度的影响^[53]。这些试验结果和更进一步的研究将有助于女性在HRT治疗和更年期健康相关问题方面做出更合理的选择。

ACKNOWLEDGEMENTS

Medical writing support for this manuscript was provided by Bo Choi, PhD, of MedErgy and was funded by Pfizer Inc.

The authors were not compensated and retained full editorial control over the content of the manuscript.

Conflict of interest The authors report no conflicts of interest.

Source of funding Medical writing support for this manuscript was provided by Bo Choi, PhD, of MedErgy and was funded by Pfizer Inc. The authors were not compensated and retained full editorial control over the content of the manuscript.

参考文献

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321 – 33
2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701 – 12
3. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453 – 61
4. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336: 1769 – 75
5. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933 – 41
6. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991;325:756 – 62
7. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016 – 37
8. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49 – 57
9. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280: 605 – 13
10. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007;335:239
11. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349:523 – 34
12. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573 – 80
13. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2673 – 84
14. Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006;163:589 – 99
15. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772 – 80
16. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425 – 34
17. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465 – 77
18. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363 – 6
19. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15: 35 – 44
20. Hernán MA, Alonso A, Logan R, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology* 2008;19:766 – 79
21. Karas RH. Current controversies regarding the cardiovascular effects of hormone therapy. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:489 – 99
22. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995;273:461 – 5
23. Shetty KD, Vogt WB, Bhattacharya J. Hormone replacement therapy and cardiovascular health in the United States. *Med Care* 2009;47:600 – 6
24. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996;143:971 – 8
25. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003;10:8 – 12
26. Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT – lessons from monkey models. *Maturitas* 2005;51:64 – 74
27. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522 – 9
28. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535 – 45
29. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2432 – 40
30. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939 – 53
31. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591 – 602
32. Allison MA, Manson JE, Langer RD, et al. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study. *Menopause* 2008;15:639 – 47
33. Goodman N, Goldzieher J, Ayala C. Critique of the report from the Writing Group of the WHI. *Menopausal Med* 2003;10:1 – 4
34. Vitale C, Mercurio G, Cerquetani E, et al. Time since menopause influences the acute and chronic effect of estrogens on endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:348 – 52
35. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994;89:1501 – 10
36. Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Willhide CC, et al. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1999;43:985 – 91
37. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348:645 – 50
38. Tannen RL, Weiner MG, Xie D, Barnhart K. Estrogen affects postmenopausal women differently than estrogen plus progestin replacement therapy. *Hum Reprod* 2007;22:1769 – 77
39. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function. *Circulation* 1998;97:1234 – 8
40. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:21 – 21
41. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women:

- systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227 – 31
42. Vrablik M, Fait T, Kovar J, Poledne R, Ceska R. Oral but not transdermal estrogen replacement therapy changes the composition of plasma lipoproteins. *Metabolism* 2008;57:1088 – 92
 43. Alessandri N, Piccioni MG, Isabelli V, et al. Morphological and functional changes of cardiovascular system in postmenopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:107 – 17
 44. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993;98:83 – 90
 45. Sowers MR, Randolph J Jr, Jannausch M, Lasley B, Jackson E, McConnell D. Levels of sex steroid and cardiovascular disease measures in premenopausal and hormone-treated women at midlife: implications for the 'timing hypothesis'. *Arch Intern Med* 2008;168:2146 – 53
 46. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005;308:1583 – 7
 47. Schindler TH, Campisi R, Dorsey D, et al. Effect of hormone replacement therapy on vasomotor function of the coronary microcirculation in postmenopausal women with medically treated cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2009;30:978 – 86
 48. Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flashes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:639 – 43
 49. Szmuiłowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:603 – 10
 50. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 420, November 2008: hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol* 2008;112:1189 – 92
 51. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15: 584 – 602
 52. Miller VM, Black DM, Brinton EA, et al. Using basic science to design a clinical trial: baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *J Cardiovasc Transl Res* 2009;2:228 – 39
 53. ELITE: Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00114517. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114517> [serial online]; accessed May 30, 2008

文后点评

绝经后妇女体内雌激素水平下降对高血压、高血脂、肥胖的发生有负面影响，而这些都是心血管疾病 (Cardiovascular diseases, CVD) 发生的危险因素。雌激素通过改善血管功能、胆固醇水平、血糖代谢、血压以及保护心肌的作用，具有潜在的改善CVD风险的作用。女性健康研究 (women health institute, WHI) 发表的激素补充疗法 (Hormone replacement therapy, HRT) 对心血管疾病影响的研究结果，使该问题得到了广泛的关注。近10年来，随着对某些大型的临床随机对照试验得出的结果进一步分层分析后发现，当初得出HRT增加CVD风险的结论的主要原因是这些研究设计的偏差，是因为进入该研究的人群大多为绝经多年的妇女。总结随机对照的临床试验、观察性数据和荟萃分析的证据表明，对于年龄<60岁或绝经10年内的女性应用标准剂量雌激素的激素补充治疗，可减少冠心病的发病率和全因死亡率。在此人群中联合使用雌孕激素的临床数据显示了与单用雌激素相似的死亡率，但大多数随机对照研究未发现冠心病的发病率有明显的升高或降低。由此提出了治疗时间窗的概念。年龄大于60岁的女性继续应用HRT应在权衡所有风险及获益之后进行。对于有子宫的对象，HRT对心血管系统的作用还受到孕激素的类型、剂量及给药途径的影响。对于有绝经症状及其他适应证的女性，主张在绝经早期尽早开始HRT。但绝经后妇女HRT不推荐用于CVD的一级和二级预防。

(复旦大学附属妇产科医院 张绍芬)

绝经后绝经症状与心血管疾病危险因素

Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause

Cagnacci, M. Cannoletta, F. Palma, R. Zanin, A. Xholli and A. Volpe

林琳 刘新莲 译 丁岩 审校

Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria of Modena, Italy

关键词: 焦虑; 抑郁; 潮热; 血脂; 心血管疾病

摘要

目的: 在伴有潮热症状的绝经后妇女中, 心血管疾病风险增加存有争议。在这项研究中, 我们检测除潮热外, 绝经症状是否与心血管疾病的生化及生物物理危险因素相关。

方法: 自2002年4月至2009年12月在我校的更年期门诊招募了951名手术或自然绝经后期妇女进行回顾性横断面研究。用格林更年期量表及其分量表来评估焦虑、抑郁、躯体症状、血管舒缩症状和性能力等绝经期症状。用血压、空腹血糖和脂质水平评估心血管疾病的危险因素。人体测量参数、既往史和生育史作为可能的混杂因素。所有的数据都是匿名从电子数据库检索。

结果: 通过多元回归分析, 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 胆固醇与体重指数、格林更年期量表评分和绝经时间呈负相关 ($R=0.390$; $P=0.0001$)。总胆固醇与HDL胆固醇的比值和腰围与格林更年期量表评分 ($R=0.356$, $P=0.0001$) 呈正相关。甘油三酯 ($R=0.353$; $P=0.0001$) 和甘油三酯与HDL胆固醇的比值 ($R=0.425$; $P=0.0001$) 与腰围、格林绝经期评分和格林血管舒缩症状呈正相关。血糖与腰围、绝经时间、格林更年期量表评分 ($R=0.390$; $P=0.0001$) 呈正相关。血压与绝经期症状无关。用Framingham公式计算的10年罹患心血管疾病风险与体重指数和格林更年期量表评分 ($R=0.183$; $P=0.0001$)独立且直接相关。

结论: 用校验性更年期量表评估的绝经期症状与恶化的动脉粥样硬化和心血管疾病的生化风险增加因素相关。

引言

有证据表明, 绝经期是一个关键时期, 在此时期, 代谢的变化促进了心血管疾病风险的增加^[1-4], 尤其是在接受手术或早绝经的妇女中^[5,6]。最近回顾性和横断面研究表明, 伴有潮热的女性可能心血管疾病的发生风险增加。实际上,

这一时期她们具有较高的体重指数^[7-9], 较高的血压, 主动脉和动脉钙化增加^[11-12], 流量介导的内皮依赖性血管舒张功能降低^[11-12], 以及血脂异常^[13]。这些研究均没有探讨心血管疾病危险因素的改变是否与除潮热外其他症状, 如睡眠障碍^[14]或情绪异常^[15]有关。有报道认为, 围绝经期的症状^[16,17]

Correspondence: Dr A. Cagnacci, Dipartimento Integrato Materno-Infantile, Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, via del Pozzo 71, 41100 Modena, Italy

与潮热的严重程度相关,围绝经期的潮热受内分泌变化的影响^[18-21],可能对心血管疾病代谢危险因素有影响。在本项研究中,我们检验了用格林更年期量表整体评估绝经期症状是否与心血管疾病代谢危险因素的变化有关。

方法

本研究按照赫尔辛基人类研究指南进行。数据来自摩德纳医院,回顾性检索电子数据库中绝经期门诊的患者。一旦进入我们的中心,受试者签署可以匿名应用其个人研究数据的知情同意书。机构审查委员会批准匿名提取有效数据。2002年4月至2009年12月共纳入4036人,其中810人因接受激素治疗(孕激素、雌激素或雌激素加孕激素)被排除。剩下的3616人中,有984人由于处于绝经前期和围绝经期被排除,1631人为复诊患者被排除。剩下的1001人中有50人数据不完整。因此,共分析951名妇女,其中774人自然绝经至少1年。108名妇女访视前至少3个月因良性疾病行双侧卵巢切除术。入选的受试者平均年龄与自然绝经的妇女相似(57.1 ± 8.7 年 vs. 56.8 ± 5.7 年),但是绝经时间较长(10.5 ± 13.1 年 vs. 6.8 ± 7.8 , $P=0.0001$)。96人行保留卵巢的子宫切除术。在这些女性中,卵泡刺激素(FSH)水平高于40 IU/l,绝经被定义为更年期症状与FSH>40 IU/l同时发生。

我们从既往史及妇产科病史中提取每位患者的资料。提取的数据为年龄、初潮年龄、绝经期年数、高血压史(是/否)、糖尿病(是/否)、吸烟行为(从无,既往,当前)、休闲活动(剧烈,中等,轻微)、喝葡萄酒或啤酒(是/否)或酒精饮料(是/否)、使用降胆固醇药(是/否)、受教育程度(小学、初中、高中、大学)、身高(m)、体重(kg)、体重指数(BMI; kg/m^2)、腰围和臀围、腰/臀比、血压、空腹血糖水平、总胆固醇、高密度脂蛋白(HDL)胆固醇、甘油三酯、总胆固醇/HDL胆固醇比值,以及甘油三酯/HDL胆固醇比值。根据心血管疾病危险因素计算Framingham风险得分^[22]。穿着薄衣测量体重(kg),不穿鞋测量直立身高(m)。直立测量自然腰围(最窄部位腹围)和臀围(臀部最大周径)。坐姿休息至少10分钟后测量血压。

检索评估更年期症状,焦虑和抑郁症状的不同量表。通过译为意大利语的问卷调查获得评分。

用格林更年期量表评估绝经症状^[23]。量表包括21项,评估血管舒缩症状(2项)、焦虑(6项)、抑郁(5项)、躯体症状(7项)、性能力(1项)。所有项目有四个等级:无(0)、很少(1)、有些(2)、非常(3)。格林更年期量表评分作为总体评分(范围0~63)或者按各自分量表评分血管舒缩症状(范围0~6)、焦虑(范围0~18)、抑郁(范围0~15)、躯体症状(范围0~21)和性能力(范围0~3)。总表和分量表

得分用于分析。

状态-特质焦虑量表(STAI)的Y-1表用来进一步评价焦虑^[24],Zung量表(SDS)评估抑郁^[25]。这些量表由20个问题和4个可能的答案(分数1~4)组成,分数从20(最好)到80(最差)。

测定方法

通过酶法(Olympus AU400, Olympus Diagnostic GmbH, Lismeehan, Ireland)对血清总胆固醇和甘油三酯进行测量,HDL胆固醇的测定通过聚乙二醇沉淀法确定,本胆固醇测定的敏感度为5 mg/dl,变异系数为3%;采用葡萄糖氧化酶的方法对血糖进行测定,该检测变异系数为1.4%。

统计学分析

采用Apple Mackintosh统计软件包进行统计学分析。

对于不同的参数,采用简单回归分析法对其共线性进行分析。回归系数>0.7,为共线性可接受范围。体重指数与腰围的共线性一致,但和腰臀比不具有共线性。Zung 抑郁自评量表和状态-特质焦虑量表及格林抑郁分量表具有共线性。最后,格林评分和部分分量表评分具有共线性,如:焦虑、抑郁以及躯体症状表现,但是和性能力及血管舒缩症状没有共线性。每个单一的生化心血管风险因素(如:HDL胆固醇、总胆固醇、甘油三酯、血糖、总胆固醇/HDL胆固醇比值、甘油三酯/HDL胆固醇比值以及Framingham风险评分计算的10年心血管疾病发病危险,以及收缩压和舒张压,均与更年期症状的评分相关,如格林更年期量表及其分量表评分,以及STAI和SDS。在多元回归分析中采用了更年期评分与发病风险的显著相关性,构建了心血管发病风险各种危险因素模型。在多元回归分析中,心血管疾病的各项危险因素和更年期症状评分的关系经混杂因素校正,例如:年龄、初潮年龄、绝经时间的长短、BMI、腰围、腰臀比、高血压和糖尿病、降血脂药物的使用情况、体育锻炼、吸烟史以及教育程度。其中初潮年龄、绝经时间长短、体重指数、腰围、腰臀比被列入连续数据。分类资料,如高血压史、糖尿病史、调节血脂药物的使用作为单一虚拟变量进行分析;吸烟和体育活动作为两个虚拟变量,教育作为三项虚拟变量进行统计学分析。所有的分析中, $P<0.05$ 被视为具有统计学意义。所有分析结果都用均值±标准差表示。

结果

入组女性的特征在表1和表2中予以报告。无论是STAI量表还是Zung量表评分均与心血管疾病的生化或生物危险

因素独立相关。

血管舒缩症状(格林更年期量表的分量表)与格林更年期量表相关($r=0.428$),亦与焦虑($r=0.286$)、躯体症状($r=0.255$)、抑郁($r=0.280$)和性能力($r=0.148$)等各格林更年期分量表评分相关。

通过多元回归模型得出,格林更年期量表评分以及格林血管舒缩症状评分与大多数心血管疾病生化指标独立相关(表3)。

HDL胆固醇与体重指数、格林更年期量表评分和绝经时间呈独立且负相关($r=0.390$, $P=0.0001$)。甘油三酯与腰围、格林更年期量表评分以及格林血管舒缩症状评分独立且正相关($r=0.353$, $P=0.0001$)。甘油三酯/HDL胆固醇比值与腰围、格林更年期量表评分、绝经时间,和格林血管舒缩症状评分独立且正相关($r=0.425$, $P=0.0001$)。总胆固醇与任何所考虑的参数不相关,但总胆固醇/HDL胆固醇比值与腰围和格林更年期量表评分独立且正相关($r=0.356$, $P=0.0001$)。血糖与腰围、绝经时间和格林更年期量表评分

表1 入组本分析中951名绝经期女性的特征和10年心血管疾病的发生几率。根据Framingham公式计算10年发生心血管疾病的发生几率^[25]。数据以均值±标准差或百分比表示

年龄(岁)	57.0±6.0
绝经时间	7.9±11.5
血压	16.9%
糖尿病	2.5%
降血脂药物的使用	4.1%
吸烟	29.8%
休闲运动	38.5%
受教育水平低	62.8%
饮酒(葡萄酒或啤酒)	41.5%
酒精饮料	1.95%
体重指数(kg/m ²)	26.1±4.7
收缩压(mmHg)	130.0±15.0
舒张压(mmHg)	77.8±9.4
腰围(cm)	89.4±12.3
腰臀比	0.858±0.83
HDL胆固醇(mg/dl)	63.1±15.4
总胆固醇(mg/dl)	223.5±38.4
甘油三酯(mg/dl)	104.6±57.4
血糖(mg/dl)	93.4±13.1
总胆固醇/HDL胆固醇	3.72±1.05
甘油三酯/HDL胆固醇	1.84±1.28
10年心血管疾病的发生几率	4.39±5.6

表2 本分析中951名绝经期女性的状态-特质焦虑量表(STAI)评分、Zung量表评分、格林更年期量表及其有关焦虑、抑郁、躯体症状、血管舒缩症状以及性能力之分量表评分的均值(±标准差)

STAI量表评分(范围20~80)	45.8±9.9
Zung量表评分(范围20~80)	38.1±9.9
格林更年期量表评分(范围0~63)	29.6±13.0
格林焦虑分项评分(范围0~18)	6.57±3.8
格林抑郁分项评分(范围0~15)	5.46±3.6
格林躯体症状分项评分(范围0~21)	5.7±4.0
格林血管舒缩症状分项评分(范围0~6)	2.9±2.0
格林性能力分项评分(范围0~3)	1.7±1.0

独立且正相关($r=0.390$, $P=0.0001$)。

收缩压与体重指数[回归系数(coefficient of regression, CR): 0.916, 95%可信区间(confidence interval, CI): 0.702~1.13]和年龄独立且直接相关(CR: 0.611, 95%CI: 0.452~0.770)($r=0.354$, $P=0.0001$),而舒张压仅与体重指数相关($r=0.232$, $P=0.0001$)(CR: 0.463, 95% CI: 0.340~0.586)。

通过Framingham公式计算的10年心血管疾病发生风险与BMI和格林更年期量表评分独立且直接相关($r=0.183$, $P=0.0001$)(表3)。

讨论

本项横断面调查表明绝经后(自然或手术绝经)女性Framingham心血管疾病风险与绝经症状相关。既往的研究表明,潮热与心血管疾病亚临床指标或代谢异常直接相关^[7-13]。目前和既往的^[16,17]研究报道,血管舒缩症状与情绪有关,当把血管舒缩症状与情绪加入分析时,格林更年期量表得分超过血管舒缩症状本身,这似乎改变了心血管疾病相关的危险因素。在我们的分析中,通过Framingham公式计算的10年心血管疾病发生风险与格林更年期量表评分以及BMI相关。这种相关性不明显,格林评分只能解释不到4%的风险。Framingham公式中兼顾了年龄、吸烟、HDL胆固醇、总胆固醇和收缩压等因素。这种弱关联部分是因为绝经期的症状不能影响如年龄或吸烟等危险因素,但它们可能影响血压调节和血脂水平。血压与格林更年期量表不相关,提示由这一量表研究的症状与血压调节之间没有严格的直接关系。这个结果与之前的一项研究报告潮热和血压之间无相关性一致^[26],也有其他研究表明潮热增加和血压升高相关^[10,13]。与血压相比,血脂水平与绝经期症状有关。

表3 心血管疾病 (CVD) 生化危险因素及10年发生心血管疾病风险的线性回归模型。调整年龄、初潮年龄、高血压、糖尿病、使用降胆固醇药物、吸烟、休闲活动和受教育程度

生化危险因素	回归系数	95%可信区间
<i>HDL胆固醇</i> ($R = 0.411$; $P = 0.0001$)		
体重指数	-0.799	-1.142; -0.417
绝经时间	-0.183	-0.338; -0.029
腰围	-0.288	-0.365; -0.090
格林评分	-0.085	-0.164; -0.006
<i>甘油三酯</i> ($R = 0.353$; $P = 0.0001$)		
腰围	1.361	1.04; 1.68
格林评分	0.812	0.504; 1.120
血管舒缩症状评分	2.22	0.052; 4.40
<i>血糖</i> ($R = 0.390$; $P = 0.0001$)		
腰围	0.331	0.259; 0.404
绝经年限	0.383	0.241; 0.525
格林评分	0.088	0.018; 0.157
<i>总胆固醇/HDL胆固醇</i> ($R = 0.371$; $P = 0.0001$)		
腰围	0.017	0.009; 0.026
体重指数	0.038	0.015; 0.062
格林评分	0.007	0.001; 0.012
<i>甘油三酯/HDL胆固醇</i> ($R = 0.425$; $P = 0.0001$)		
腰围	0.039	0.032; 0.046
格林指数	0.012	0.005; 0.020
绝经年限	0.022	0.008; 0.035
血管舒缩症状评分	0.074	0.025; 0.124
<i>10年心血管疾病的发病风险</i> ($R = 0.183$; $P = 0.0001$) *		
体重指数	0.084	0.048; 0.121
格林评分	0.014	0.00001; 0.27

*. 通过Framingham公式计算10年风险^[25]。在此情况下, 模型未经年龄和吸烟情况校正, 因为这两项参数对于计算10年风险是必要的。
HDL: 高密度脂蛋白

HDL胆固醇水平与格林更年期症状评分呈负相关。总胆固醇/HDL胆固醇比值可以得到相似的数据。潮热和血脂异常之间的相关性在既往的一项研究^[13]中有过报道, 但在另一项^[27]研究中并未报道这种相关性。甘油三酯/HDL胆固醇比值增加被认为是心血管疾病的独立危险因素^[28,29], 这一比值未包括在Framingham计算中。甘油三酯和甘油三酯/HDL胆固醇比值与格林更年期量表评分及格林血管舒缩症状的分量表评分独立且直接相关。甘油三酯水平升高和HDL胆固醇水平降低, 以及空腹血糖升高 (也与格林更年期量表评分有关), 均与代谢综合征胰岛素抵抗有关^[30]。

因此, 我们的数据表明并支持这一观点, 即绝经期症状影响女性的健康, 特别是心血管系统。这些数据扩大了

既往观察性研究显示的伴有潮热的绝经期妇女心血管疾病的风险增加^[7-13]。最近的一项研究表明, 绝经早期和血管舒缩症状的消失可以减少心血管相关的事件^[31], 似与该结论相悖。事实上, 还是在那项研究中, 报道晚期血管舒缩症状与心血管疾病的风险增加相关^[31]。除外研究方法上的差异, 我们可以假设我们的数据与那项研究的第二组更为相关, 由于我们的分析排除了围绝经期的妇女, 我们的受试者均为绝经后数年。潮热与心血管疾病的危险因素相关的机制是儿茶酚胺的活性增加和降钙素相关肽的修饰作用^[32,33]。最近, 据报道格林更年期量表分数 (超过血管舒缩症状本身) 与下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活增加 (通过24小时尿皮质醇分泌增加记录) 相关^[34]。在这项研究中, 24小

时尿皮质醇与HDL胆固醇和胰岛素敏感性呈负相关^[34]。因此,目前和既往的研究数据似乎表明,绝经期症状可能代表了与内分泌改变有关的压力事件,如皮质醇的增加,导致胰岛素抵抗,从而增加了心血管疾病的代谢风险。

本研究的局限性为横断面设计,与许多既往发表的研究结果相似^[9-13]。格林更年期量表中的两个问题用于评估血管舒缩症状。患者自主回答潮热的频率和强度,没有客观的评价。据我们所知,以往没有客观评估潮热与心血管疾病发病风险的报道。用每周日记可能更为准确,但它带有患者的主观性。我们认为应该寻求一个更详细的绝经评估系统从绝经早期开始进行评估,而不是局限于单一的绝经期的潮

热症状。格林更年期量表能较全面的评估绝经期相关的心血管疾病的危险因素。最后,在本项研究中,混杂因素如激素治疗的使用或绝经前及围绝经期妇女被排除。

总之,目前的数据以及既往的研究表明,绝经期症状可能增加绝经后妇女心血管疾病的风险。

Conflict of interest The authors report no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

Source of funding Nil.

参考文献

1. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife due to chronological ageing or to the menopausal transition? *JACC* 2009;54:2366 – 73
2. Verhoeven MO, van der Mooren MJ, Teerlink T, et al. The influence of physiological and surgical menopause on coronary heart disease risk markers. *Menopause* 2009;16:37 – 49
3. Cagnacci A, Zanin R, Cannoletta M, Generali M, Caretto S, Volpe A. Menopause, estrogens, progestins or their combination on body weight and anthropometric measures. *Fertil Steril* 2007;88:1603 – 8
4. Janssen I, Powell LH, Kaziauskaitė R, Dugan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity* 2010;18:604 – 10
5. Allison MA, Manson JE, Langer RD, et al. Oophorectomy, hormone therapy and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium. *Menopause* 2008;15:639 – 47
6. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16:15 – 23
7. Den Tonkelaar I, Seidell JC, van Noord PA. Obesity and fat distribution in relation to hot flashes. *Maturitas* 1996;23:301 – 5
8. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005;23:117 – 25
9. Thurston RC, Sowers MR, Sutton-Tyrrell K, et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause* 2008;15:429 – 34
10. Gerber LM, Sievert LL, Warren BA, Pickering TG, Schwartz JE. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007;14:308 – 15
11. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation heart study. *Circulation* 2008;118:1234 – 40
12. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1199 – 206
13. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51:1492 – 8
14. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyre PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003;10:19 – 28
15. Cagnacci A, Volpe A, Arangino S, et al. Depression and anxiety in climacteric women: role of hormone replacement therapy. *Menopause* 1997;4:206 – 11
16. Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Temporal association of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause* 2009;16:728 – 34
17. Seritan AL, Iosif A-M, Park JH, Deatherage Hand D, Sweet RL, Gold EB. Self-reported anxiety, depressive, and vasomotor symptoms: a study of perimenopausal women presenting to a specialized midlife assessment center. *Menopause* 2010;17:410 – 15
18. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs. low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002;7:254 – 75
19. McIsaac SA, Young AH. The role of hypothalamic pituitary-adrenal axis dysfunction in the etiology of depressive disorders. *Drugs Today* 2009;45:127 – 33
20. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435 – 9
21. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2006;1083:111 – 28
22. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998;29:25 – 31
23. Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *A manual for the State-Trait Anxiety Inventory (self-evaluation questionnaire)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1970
24. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychol* 1965;12:63 – 70
25. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486 – 95
26. Gallicchio L, Miller SR, Zacur H, Flaws JA. Hot flashes and blood pressure in midlife women. *Maturitas* 2010;65:69 – 74
27. Tuomikoski P, Mikkola TS, Hamalainen E, Tikkanen MJ, Turpeinen U, Ylikorkala O. Biochemical markers for cardiovascular disease in recently postmenopausal women with and without hot flashes. *Menopause* 2010;17:315 – 20
28. Frohlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem* 2003;49:1873 – 80
29. Bittner V, Johnson D, Zineh I, et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2009;157:548 – 55
30. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173 – 94
31. Szmuiłowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopause. *Menopause* 2011;18:603 – 10
32. Gupta P, Harte AL, DaSilva N, et al. Expression of calcitonin gene-related peptide, adrenomedullin, and receptor modifying proteins in human adipose tissue and alteration in their expression with menopause status. *Menopause* 2007;14:1031 – 8

33. Gupta P, Harte AL, Sturdee DW, et al. Effects of menopausal status and circulating calcitonin gene-related peptide and adipokines: implications for insulin resistance and cardiovascular risks. *Climacteric* 2008;18:364 – 72
34. Cagnacci A, Cannoletta M, Caretto S, Zanin R, Xholli A, Volpe A. Increased cortisol. A possible link between climacteric symptoms and cardiovascular risk factors. *Menopause* 2011;18:273 – 8

文后点评

女性绝经期代谢的变化可能增加心血管疾病风险,但是潮热症状导致绝经后妇女心血管疾病的风险增加是存在争议的。在这项募集了951例手术或自然绝经后期妇女进行回顾性横断面研究中,通过格林绝经期量表及其分量表来评估焦虑、抑郁、躯体症状、血管舒缩性和性能力等绝经期症状。用Framingham的10年罹患心血管疾病风险公式计算血压、空腹血糖和脂质水平评估心血管疾病的危险因素。得出结果:高密度脂蛋白(HDL)与体重指数、格林更年期量表和绝经年限呈负相关。总胆固醇与高密度脂蛋白的比例与腰围和格林更年期量表评分呈正相关。甘油三酯、甘油三酯与高密度脂蛋白的比值与腰围、格林绝经期评分和格林血管舒缩症状呈正相关。血糖与腰围、绝经时间、格林绝经期量表评分呈正相关。血压与绝经期症状无关。体重指数和格林绝经期量表评分是罹患心血管疾病的独立危险因素,并且,绝经期症状是动脉粥样硬化和心血管疾病的生化危险因素。

(新疆医科大学第一附属医院 丁岩)

绝经对心血管疾病及其危险因素的影响——一项9年随访研究

Effect of menopause on cardiovascular disease and its risk factors: a 9-year follow-up study

F. Ramezani Tehrani*, S. Behboudi-Gandevani*, A. Ghanbarian† and F. Azizi†

陈蓉 译

*Reproductive Endocrinology Research Center and †Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran

关键词: 心血管疾病; 德黑兰血脂血糖研究; 绝经

摘要

目的: 在一项以人群为基础、随访9年的研究中探讨心血管风险与绝经状态的相关性。

方法: 从德黑兰血脂血糖队列研究中选择所有符合标准的中年女性, 面对面收集资料, 体格检查和相关化验每3年重复1次。按世界卫生组织的分类标准定义绝经状态。由指定的医疗专家确认心血管事件。

结果: 在调整年龄、体重指数和其他混杂因素后, 不同绝经状态时心血管疾病并无明显不同, 但发现低密度脂蛋白及总胆固醇水平与绝经状态密切相关。

结论: 绝经, 独立于心血管疾病的其他危险因素, 可能会增加心血管代谢方面的风险。

引言

育龄期女性的心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 死亡率显著低于同年龄段的绝经后女性^[1], 然而绝经后性别差异就变得不那么明显了^[2-4]。绝经增加CVD的确切影响尚无定论, 一些研究认为, 在绝经前女性中雌激素对心血管有保护作用^[4-7]。在分析绝经对于心脏代谢的影响时, 年龄是主要的混杂因素。目前尚不清楚绝经后CVD增加是雌激素水平下降的直接后果, 或是因年龄增长而CVD风险增加的间接后果?

现有文献中鲜有对上述问题的探讨。针对绝经与CVD关系的大部分研究设计是横断面的^[8], 仅有少量队列研究在调整年龄、体重指数 (body mass index,

BMI)、体力活动和吸烟史后对两者的关系进行了分析。这些研究呈现了矛盾的结果, 可能是由于研究设计的局限性所致。Casiglia等报道, 绝经对心血管的影响可能是绝经妇女年龄增长的后果^[9], 而Lukaszewicz等却发现绝经前女性中也存在一些所谓的危险因素, 而从传统意义上来说, 她们应该是低危人群^[10]。营养状况、文化习惯等环境因素也会对CVD的发生造成影响^[11,12], 这使得将现有数据扩展到其他文化和生活方式不同的国家时的普遍性意义有所下降。

考虑到绝经对CVD的影响尚不明确, 本文利用一项随访9年、以人群为基础的研究, 旨在探讨健康中年女性心血管风险与绝经状态的关系。

方法

研究人群

我们的研究对象选自德黑兰血脂血糖研究 (Tehran Lipid and Glucose Study, TLGS), 该研究始于1998年, 是一项仍在进行中的以人群为基础的队列研究, 旨在了解非传染性疾病的流行病学和危险因素^[13-15]。共有居住于伊朗首都德黑兰13个区的15 005名、3岁以上的伊朗人入组。入组时 (T0) 对所有入组成员均进行详细的病史采集并行全面查体, 之后共随访三次 (T1、T2、T3)。

图1显示了研究的工作流程。入组时所有年龄≥35岁的符合标准的女性被纳入本研究。排除标准: 不能确定绝经状态者, 有内分泌疾病史的患者、既往有子宫、卵巢切除史或其他卵巢手术史者, 已应用或随访中应用激素补充治疗者, 以及有早发性心血管病家族史的患者。资料不完整者也不纳入本研究。最终, 共有675例患者纳入研究, 依照其绝经状态将她们分为两组: 第一组为绝经前, 近12个月内月经规律者, 第二组为绝经后, 均是自然绝经且停经至少12个月。因为尚无充分的生殖内分泌学资料对其进行恰当分类,

围绝经期女性被排除在本研究之外。另外, 近期绝经者指在近一次随访后才绝经的受访者。

资料收集

问卷

所有入组者均会接受有经验的工作人员的一对一询问 (大约每3年随访1次, 共4次), 以问卷的形式了解人口学基本信息 (年龄、婚姻状况、文化程度、工作情况)、月经史、生活习惯 (吸烟史及体力活动的情况)、有无CVD、卒中、糖尿病、高血压等病史及CVD家族史。吸烟且近一个月内仍在吸的人定义为正在吸烟者, 既往曾有吸烟史但近一个月内已经戒烟者定义为既往吸烟者。被动吸烟者是指那些从其他吸烟者那里被动吸入香烟烟雾的人。体力活动由脂质研究临床调查 (Lipid Research Clinic, LRC) 问卷^[16]定义, 分为轻、中、重体力活动三个级别。作为德黑兰血脂血糖队列研究的一部分, 训练有素的护士会每年联系所有受访者, 记录其一年内的医疗情况。所有报告的医疗情况均由专业医师对其家访, 并从医院或其他的类似机构收集医学资料,

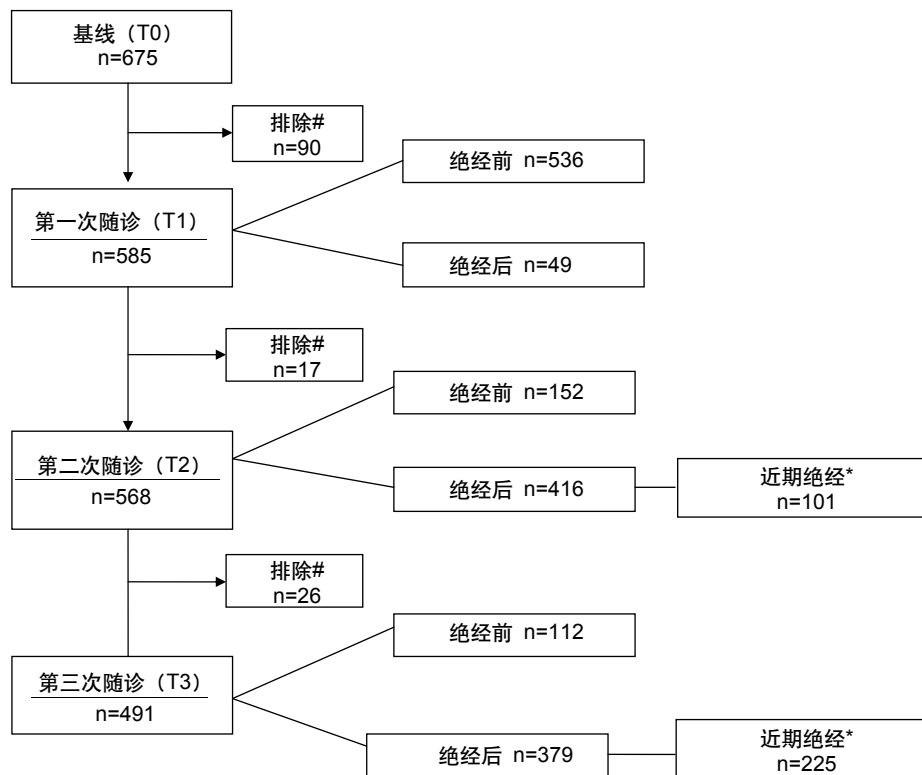


图1 队列研究概观。*, 近期绝经者指在近一次随访后才绝经的受访者。#, 数据不完整或期间不符合入组标准者被排除出研究 (无论绝经与否)。

TLGS对其的随访结果已另文发表^[17]。

体格检查

在每次随诊时,由有经验的工作人员给受试者测量身高、体重、腰围、臀围及血压。测量身高体重时应用标准仪器,受试者只穿轻便的衣服、不穿鞋进行测量。体重精确到0.1 kg,身高和腰围以皮尺测量,精确至0.5 cm。测量腰围时,受试者需着轻便的衣服,平静呼吸时于呼气末在肋缘和髂嵴间进行测量;臀围需测量其臀部的最大值。腰臀比是腰围除以臀围,体重指数(BMI)是体重(以kg作单位)除以身高(以m作单位)的平方(kg/m^2)。BMI $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 定义为超重,BMI $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 定义为肥胖。血压测量时受试者坐位休息15 min后测量右臂肱动脉血压,并重复测量一次。两次血压均由水银血压计测量获得,血压计由伊朗标准与工业研究所校准,两次测量间隔应大于30秒。两次测量的平均值作为受试者的血压值。

实验室检查

受试者在禁食12~14小时后晨起抽血检测血糖和血脂。所有血样需在采血当日于TLGS研究的实验室中化验。血糖检测采用的是一种葡萄糖氧化酶试剂盒(Pars Azmoon, Tehran, Iran)以酶比色法测定,组间组内变异均为2.2%。4次检查的血浆总胆固醇及甘油三酯均以酶比色法(Pars Azmoon, Iran)测定。高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)胆固醇需在载脂蛋白B析出后进行测定。若甘油三酯浓度不超过4.52 mmol/l,则低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)胆固醇由Friedewald公式算得。实验室每天用脂质标准(C.f.a.s., Boehringer Mannheim, Germany; Cat.no. 759350)来校准用于血脂检测的selectra 2自动分析仪。所有样本均在内部检测达标的情况下测定。总胆固醇的组内、组间变异分别为2%和0.5%,甘油三酯分别为1.6%和0.6%。

名词定义

空腹血糖 $\geq 126 \text{ mg}/\text{dl}$ 或餐后2小时血糖 $\geq 200 \text{ mg}/\text{dl}$ 或正在应用降糖药者均定义为糖尿病患者^[18]。空腹血糖介于100~126 mg/dl之间者为糖尿病前期。不论规律或不规律应用降压药,或者收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$,均定义为高血压。根据ATP III标准,血脂异常的定义是总胆固醇 $\geq 240 \text{ mg}/\text{dl}$ 或LDL胆固醇 $\geq 160 \text{ mg}/\text{dl}$ 或甘油三酯 $\geq 200 \text{ mg}/\text{dl}$ 、或HDL胆固醇 $< 35 \text{ mg}/\text{dl}$ ^[20]。如前所述,研究中的心血管事件需由本研究的医学专家组认定^[17]。

统计学分析

连续变量以平均数 \pm 标准差(SD)来表示,分类变量以百分比表示。应用T检验、配对T检验和 χ^2 检验比较绝经前和绝经后女性未经调整的人口学信息及生理生化特征的差异,采用通用线性模式比较年龄标准化后的均数。调整多种混杂因素后,采用年龄、BMI调整和多因素logistic/线性回归模型比较CVD及其危险因素。年龄、BMI、体力活动、吸烟、降脂治疗、降压治疗、降糖药以及绝经后时间是可能的混杂因素,按照受试者的基线特征调整后得出结果。在调整可能的影响因素后,计算CVD及其危险因素的比值比(odds ratios, OR)及95%可信区间(confidence intervals, CIs)。统计检验为双侧检验,当 $P < 0.05$ 时认为统计结果具有显著差异。数据分析采用SPSS11.0软件包(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)完成。

伦理问题

内分泌学研究所伦理委员会批准了该项研究,在与受试者面对面访谈时均签署了书面的知情同意书。

结果

基线时受试者的年龄为 38.6 ± 4.6 岁。多数为家庭妇女(77%),轻体力劳动者(60%),从不吸烟(95%),但有1/4的人为被动吸烟者(表1)。

表2列出了未经调整的、按绝经状态分组的生理生化数据比较。在研究结束时,绝经前组共发现8例糖尿病患者、15例糖尿病前期患者、12例高血压患者、2例卒中患者以及2例CVD患者,而绝经后组共发现35例糖尿病患者、52例糖尿病前期患者、45例高血压患者、3例卒中患者以及12例CVD患者。绝经后组这些疾病的发生率均高于绝经前组,但因样本量较小,两组间并无统计学差异。

每次随访时BMI、血压、腰臀比、腰围、血清总胆固醇、甘油三酯LDL胆固醇及血糖等各项数据在绝经后组均显著高于绝经前组。绝经后组血糖轻度升高LDL胆固醇轻度降低,但并未达到统计学差异显著性。比较研究的不同阶段组内显示,随着年龄增长,受试者腰围平均值、腰臀比、舒张压、空腹血糖、血清总胆固醇和LDL胆固醇均显著增加(表2)。

去除年龄影响后,BMI、腰围、腰臀比、收缩压和舒张压、及血脂谱在绝经前和绝经后两组间仍有显著差异。在进一步去除年龄以及BMI的影响后,两组间的舒张压、总胆固醇、LDL胆固醇及甘油三酯仍有显著差异。但在调整年龄、或者年龄及BMI、或者更多的影响因素如体力活动、吸烟史、降脂治疗、降压治疗、降糖治疗药物、及绝经时间的影响后,仅有总胆固醇水平及LDL胆固醇与绝经状态显著相关(表3)。

讨论

本研究旨在探讨绝经状态对健康中年女性CVD的发生及相关危险因素的影响。虽然在伊朗女性中绝经前和绝经后女性间的CVD及糖尿病发病率并无显著差异,但即便去除年龄、体重指数、体力活动、吸烟史及高血压、糖尿病、高血脂治疗等影响因素后,血清总胆固醇及LDL胆固醇水平仍与绝经状态密切相关。而且,绝经后组在去除年龄影响后,其BMI、腰臀比、收缩压和舒张压、空腹血糖、血清总胆固醇、甘油三酯、HDL胆固醇及LDL胆固醇均更高;在进一步去除BMI的影响后,舒张压、血清总胆固醇、LDL胆固醇及甘油三酯仍然较高。绝经可能是除衰老和肥胖外的CVD的独立危险因素^[21,22]。

绝经引起雌激素水平显著降低,这可能与女性甘油三酯和LDL胆固醇升高有关^[4];已经有若干理论提示两者之间的关联。雌激素能抑制氧自由基介导的LDL氧化^[5],而且,雌激素还可以诱导LDL受体水平的早期上调,这些受体与摄取血浆脂蛋白有关,雌激素还能降低3-羟基-3-甲基戊二酰基辅酶A还原酶(HMG-CoAR)活性^[23]。已有证据表明绝经后女性应用口服激素补充治疗者可以改善其血脂谱,因此罹患动脉粥样硬化的风险降低^[6,24]。

既往研究证实血脂异常是心血管疾病进展最重要的危险因素^[25-27]。Chen等^[28]发现血清胆固醇水平升高是去除年龄、性别、舒张压、吸烟及饮酒等影响因素后冠心病致死的独立危险因素;与我们的研究一致,女性的血清总胆固醇

及LDL胆固醇在绝经后是升高的^[4,29]。Agrinier等^[2]以人群为基础研究了绝经对CHD各危险因素及CHD总体危险的影响,并区分绝经和年龄相关的影响,结果发现绝经后女性的总胆固醇和LDL胆固醇显著升高,并独立于年龄、BMI与共病。但与我们研究结果不同的是, Poehlman等^[30]在一项前瞻性研究中发现自然绝经对女性的HDL胆固醇、甘油三酯、空腹血糖及血压并无明显影响。而在我们的研究中,绝经后女性的总胆固醇水平在去除年龄及BMI的影响后仍有显著升高,但HDL胆固醇的降低在去除其他影响因素后就不明显了。

虽然在本研究中发现女性的总胆固醇及LDL胆固醇在绝经后明显升高,但心血管事件的发生却并没有增多。可能的原因在于CVD是一个多因素所致的复杂病症,绝经所致的血脂谱改变导致CVD只是其中最重要环节之一。而且,我们的研究队列人群是没有任何危险因素的健康中年女性,绝经时间较短,因此,本研究中心血管事件的发生较少。在我们的研究中,无论绝经与否,受试者的BMI、腰围、腰臀比均随着年龄增长而逐渐增加,在衰老中肥胖的趋势也可能使绝经状态对CVD的影响变得不那么明显。绝经使女性雌激素水平显著下降,这可能导致人口学参数的负面影响;已有证据显示绝经后的体成分和脂肪分布改变可能与体内循环雌激素水平的降低相关。对于脂肪分布的改变,体内雄激素与雌激素比值相对升高可能很重要^[31,32];使绝经后女性的脂肪分布更趋于男性化,故而导致心血管疾病的发生率上升^[33]。Poehlman等认为,自然绝经过程中伴随着肥胖及脂肪不利分布等改变,因而使CVD的发生率进一步增加^[30]。

Sternfeld等^[34]认为体重增长主要是由于衰老而非绝经,这一观点与我们的研究结果是吻合的;衰老本身与肥胖和脂肪组织增加有关。老年女性的体育活动和日常活动量减少与衰老性肥胖有关^[3]。而且,衰老加剧了肥胖诱导的氧化应激和炎症,显著增加了巨噬细胞在腹主动脉旁的脂肪组织的浸润^[35]。

高血压、糖尿病和高血脂之间的相互关系是不言而喻的^[36-38]。血脂、血糖异常是原发性高血压的独立危险因素,从而最终增加冠心病的风险^[39,40]。一些研究认为,血脂异常可能是CVD的元凶^[41],故此,若队列研究的随访时间不长,血脂异常可能是唯一可以观察到的影响因素。

本研究的优势是以人群为基础的队列研究,随访长达9年,这使得我们能够前瞻性评估一些相关的危险因素。而且,研究的设计使得我们能够去除年龄的影响后又分析了绝经对于CVD危险因素的独立影响。研究中我们明确定义了糖尿病、糖尿病前期以及血脂异常,组间组内变异很

表1 基线人口学特征 (n=675), 数据用平均数±标准差或n (%) 表示

年龄 (岁)	40.58±4.5
已婚	612 (90.6%)
高中学历	245 (36.2%)
家庭主妇	525 (77.7%)
吸烟史	
从不吸烟	643 (95.2%)
既往吸烟	12 (1.7%)
正在吸烟	20 (2.9%)
<10支/日	8 (40%)
≥10支/日	12 (60%)
被动吸烟	174 (25.7%)
体力活动	
轻	407 (60.3%)
中	195 (28.8%)
重	73 (10.8%)

表2 9年随访期间受访者的心血管疾病特征及相关危险因素变化。数据以平均值±标准差或百分比记录。空腹血糖≥126 mg/dl或餐后2小时血糖≥200 mg/dl或正在应用降糖药者均视为糖尿病患者。空腹血糖介于100~126 mg/dl之间者为糖尿病前期。收缩压≥140 mmHg或舒张压≥90 mmHg或在应用降压药物者则视为高血压患者。总胆固醇≥240 mg/dl或低密度脂蛋白胆固醇≥160 mg/dl或甘油三酯≥200 mg/dl或高密度脂蛋白胆固醇<35 mg/dl定义为高血脂。腰围除以臀围算得腰臀比。体重指数≥25 kg/m²者定义为超重, 体重指数≥30 kg/m²者定义为肥胖

	绝经前					绝经后				
	T0 (n=675)	T1 (n=536)	T2 (n=416)	T3 (n=112)	T1 (n=49)	T2 (n=152)	T2中新出现* (n=101)	T3 (n=379)	T3中新出现* (n=225)	
体重指数 (kg/m ²)	27.19±4.5	28.30±4.1 ^a	28.53±4.2 ^a	29.21±4.6 ^a	29.62±4.4 ^b	29.98±4.2 ^{bd}	29.80±4.04 ^{bd}	30.28±4.8 ^{be}	30.12±3.2 ^b	
腰围 (cm)	85.23±10.8	88.26±10.8 ^a	89±10.4 ^a	92.97±9.9 ^{ab}	92.76±11.1 ^b	97.86±9.5 ^{bd}	93.77±12.6 ^{bd}	97.73±11.01 ^{bd}	95.35±10.2 ^{be}	
腰臀比	0.81±0.06	0.84±0.07 ^a	0.85±0.06 ^a	0.90±0.06 ^{ab}	0.87±0.07 ^{bc}	0.89±0.05 ^{bd}	0.88±0.03 ^{bd}	0.94±0.06 ^{bd}	0.92±0.04 ^{be}	
收缩压 (mmHg)	110.23±11.7	110.67±11.04	111.97±17.06 ^a	112.73±14 ^a	119.26±15.01 ^{bc}	120.59±14.5 ^{bd}	119.60±13.08 ^{bd}	123.80±17.3 ^{be}	120.13±14.3 ^{be}	
舒张压 (mmHg)	71.88±8.6	72.77±8.9	74.63±7.6 ^{cd}	75.34±9.08 ^{de}	75.25±9.7 ^b	77.70±8.9 ^{bd}	75.23±7.4 ^{bd}	79.01±10.2 ^{bd}	77.13±8.9 ^{be}	
空腹血糖 (mg/dl)	86.48±10.7	88.02±9.6 ^a	91.89±10.3 ^{af}	93.73±19.7 ^{de}	90.84±18.8 ^b	91.88±11.4 ^b	90.23±52.3 ^b	96.22±19.7 ^{bj}	93.22±82.1 ^b	
血脂 (mg/dl)										
总胆固醇	181.07±27.2	181.04±28.6	186.76±25.5 ^{af}	191.13±26.01 ^{de}	195.98±31.7 ^{bc}	198.75±28.9 ^{bd}	194.90±13.03 ^{bd}	197.05±30.8 ^{bi}	195.14±32.1 ^b	
低密度脂蛋白胆固醇	114.63±24.5	115.20±24.7	117.83±23.1 ^a	120.79±27.06 ^{de}	123.65±29.6 ^b	124.83±26.5 ^{bd}	123.15±33.02 ^b	128.05±24.05 ^{de}	125.65±22.01 ^{be}	
高密度脂蛋白胆固醇	47.09±9.1	45.48±9.5 ^a	43.81±10.4 ^a	42.03±10.8 ^{de}	42.28±9.8 ^{bc}	42.12±10.3 ^b	43.35±9.01 ^b	41.70±10.9 ^b	42.01±90.3 ^b	
甘油三酯	115.14±38.1	119.11±57.3	122.34±53.8 ^a	125.89±47.4 ^a	131.71±50.1 ^b	136.01±83.3 ^{bd}	134.15±12.6 ^{bd}	137.18±59.7 ^{bc}	135.03±9.5 ^{bc}	
降压治疗	0	28 (5.2)	25 (6)	18 (16.07)	4 (8.1)	16 (10.5)	12 (11.8)	83 (22.1)	43 (19.1)	
降脂治疗	0	12 (2.2)	24 (5.7)	8 (8.9)	4 (8.1)	16 (10.5)	8 (7.9)	49 (12.9)	19 (8.4)	
降糖治疗	0	2 (0.3)	3 (0.7)	4 (3.5)	2 (4.08)	7 (4.6)	5 (4.9)	27 (7.1)	12 (5.3)	
糖尿病	0	24 (4.4)	25 (6)	8 (7.1)	4 (8.1)	14 (9.2)	10 (9.9)	35 (9.2)	21 (9.3)	
糖尿病前期	0	43 (8.02)	44 (10.5)	15 (13.3)	5 (10.2)	17 (11.1)	10 (9.9)	52 (13.7)	25 (11.1)	
高血压	0	43 (8.02)	38 (9.1)	12 (10.7)	6 (10.8)	20 (13.1)	10 (9.9)	45 (11.8)	23 (10.2)	
糖尿病和高血压	0	0	2 (0.4)	1 (0.8)	0	2 (1.3)	1 (0.9)	8 (2.1)	3 (1.3)	
血脂异常	0	82 (15.2)	70 (16.8)	22 (19.6)	9 (18.3)	28 (18.4)	18 (17.8)	80 (21.1)	44 (19.5)	
冠心病	0	0	3 (0.7)	5 (4.4)	0	5 (3.2)	1 (0.9)	6 (1.5)	2 (0.8)	
卒中	0	0	1 (0.2)	2 (1.7)	0	2 (1.3)	0	3 (0.7)	1 (0.4)	
心血管疾病	0	3 (0.5)	6 (1.4)	2 (1.7)	1 (2.04)	4 (2.6)	1 (0.9)	12 (3.1)	4 (1.7)	

T0: 最初开始研究时; T1, 第一次随访时; T2, 第二次随访时; T3, 第三次随访时; LDL, 低密度脂蛋白; HDL, 高密度脂蛋白

*近期绝经是指这一随访期内出现的绝经者; ^a, 未经校准的T0与T1绝经前和绝经后的比较, P<0.05; ^b, 未经校准的T0与T2绝经前和绝经后的比较, P<0.05; ^c, 未经校准的T0与T3绝经前和绝经后的比较, P<0.05; ^d, 未经校准的T2绝经前与T2绝经后比较, P<0.05; ^e, 未经校准的T3绝经前与T3绝经后比较, P<0.05; ^f, 未经校准的T2绝经前与T2绝经后的比较, P<0.05; ^g, 未经校准的T3绝经前与T3绝经后的比较, P<0.05; ^h, 未经校准的T2绝经前与T2绝经后的比较, P<0.05; ⁱ, 未经校准的T3绝经前与T3绝经后的比较, P<0.05; ^j, 未经校准的T2绝经前与T2绝经后的比较, P<0.05.

表3 去除年龄、体重指数或多因素影响后,与心血管疾病及其危险因素相关的P值。其他多种因素包括:体力活动、吸烟史、降脂治疗、降压治疗、降糖治疗以及绝经时间

心血管疾病的 相关危险因素	排除年龄因素的P值						排除年龄及BMI影响的P值						排除多因素的P值						
	绝经前			绝经后			绝经前			绝经后			绝经前			绝经后			
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	
体重指数	ns	ns	ns	bd	be	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
腰围	ns	ns	ns	ns	bd	be	—	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
腰臀比	ns	ns	ns	ns	bd	be	—	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
收缩压	ns	ns	ns	ns	ns	be	—	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
舒张压	ns	ns	ns	ns	ns	be	—	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
空腹血糖	ns	ns	ns	ns	b	be	—	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
血脂																			
总胆固醇	ns	ns	a	bc	bd	beg	—	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LDL胆固醇	ns	ns	a	ns	bd	be	—	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
HDL胆固醇	ns	ns	ns	ns	ns	ns	—	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
甘油三酯	ns	ns	a	ns	bd	be	—	—	—	ns	ns	ns	b	be	—	—	—	—	—
糖尿病	ns	ns	ns	ns	ns	ns	1.47 (0.82~2.36)	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
糖尿病前期	ns	ns	ns	ns	ns	ns	1.04 (0.04~2.74)	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
高血压	ns	ns	ns	ns	ns	ns	1.23 (0.94~2.37)	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
糖尿病和高血压	ns	ns	ns	ns	ns	ns	1.70 (0.81~2.81)	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
冠心病	ns	ns	ns	ns	ns	ns	1.12 (0.68~1.77)	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
卒中	ns	ns	ns	ns	ns	ns	1.80 (0.57~5.08)	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
心血管疾病	ns	ns	ns	ns	ns	ns	1.32 (0.94~2.80)	—	—	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

T0: 最初开始研究时; T1, 第一次随访时; T2, 第二次随访时; T3, 第三次随访时; LDL, 低密度脂蛋白; HDL, 高密度脂蛋白; OR, 比值比, CI, 可信区间; ns, 没有显著差异
a, 未经校准的T0与T1绝经前和绝经后的比较, P<0.05; b, 未经校准的T0与T2绝经前和绝经后的比较, P<0.05; c, 未经校准的T1绝经前与T1绝经后的比较, P<0.05; d, 未经校准的T2绝经前与T2绝经后的比较, P<0.05; e, 未经校准的T3绝经前与T3绝经后的比较, P<0.05; f, 未经校准的T1绝经前与T2绝经前的比较, P<0.05; g, 未经校准的T1绝经前与T3绝经前的比较, P<0.05; h, 未经校准的T2绝经前与T3绝经前的比较, P<0.05; i, 未经校准的T1绝经后与T2绝经后的比较, P<0.05; j, 未经校准的T1绝经后与T3绝经后的比较, P<0.05; k, 未经校准的T2绝经后与T3绝经后的比较, P<0.05.

小,所有生化指标均在同一实验室检测。研究中发生的心血管事件由医疗专家组通过明确的定义确认。

本研究也有一定的局限性。绝经年龄是靠受访者自述得出的,但为了确定信息的真实性,以防受访者记错,我们会在3年后再次询问患者的绝经年龄。为了避免分组偏倚,在研究启动时,我们仅纳入了月经仍规律的妇女。因其代谢情况可能与自然绝经者不同,已开始激素补充治疗及既往曾行全子宫切除或附件切除的患者未纳入我们的研究^[42]。因无足够的生殖内分泌学资料,围绝经期女性难以分组,故也未纳入研究。这些患者包括即将绝经者(有内分泌及生物学特征及临床症状提示即将绝经)和绝经一年以内的女性^[43]。

本研究时间仍不够长,心血管疾病的发生并不多。但已经观察到的一些特征使我们有机会进一步评估受试者。我们也没有测量一些有代表性的指标例如子宫内膜厚度。

总结

总之,这一为期9年的以人群为基础的队列研究并未发现绝经与心血管事件有直接关联。然而去除一些影响因素后,绝经后女性的LDL胆固醇和总胆固醇含量仍明显高

于未绝经女性,而这两项指标与心血管疾病的发生密切相关。长期的纵向研究以及包括激素水平的研究可能会更有价值。

ACKNOWLEDGEMENTS

We are indebted to each of the study participants for the substantial time and effort contributed to this study. Acknowledgements are also due to the research staff at the Tehran Lipid and Glucose Study Unit. Our special thanks to Mrs N. Shiva for critical editing of English grammar and syntax of the manuscript. The authors also thank the National Council of Scientific Research of I.R. Iran for approval of the TLGS project and its funding as a national research project.

Conflict of interest The authors report no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

Source of funding National Council of Scientific Research of Islamic Republic of Iran.

参考文献

- Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1207–16
- Agrinier N, Cournot M, Dallongeville J, et al. Menopause and modifiable coronary heart disease risk factors: a population based study. *Maturitas* 2010;65:237–43
- Ebrahimpour P, Fakhrazadeh H, Heshmat R, Ghodsi M, Bandarian F, Larijani B. Metabolic syndrome and menopause: a population-based study. *Diabetes Metab Syndrome: Clin Res Rev* 2010;4:5–9
- Torng PL, Su TC, Sung FC, et al. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight – the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002;161:409–15
- Wen Y, Doyle MC, Cooke T, Feely J. Effect of menopause on low-density lipoprotein oxidation: is oestrogen an important determinant? *Maturitas* 2000;34:233–8
- Antonicelli R, Olivieri F, Morichi V, Urbani E, Mais V. Prevention of cardiovascular events in early menopause: a possible role for hormone replacement therapy. *Int J Cardiol* 2008;130:140–6
- Palmieri D, Perego P, Palombo D. Estrogen receptor activation protects against TNF- α -induced endothelial dysfunction. *Angiology* 2013 Feb 20. Epub ahead of print
- He L, Tang X, Li N, et al. Menopause with cardiovascular disease and its risk factors among rural Chinese women in Beijing: a population-based study. *Maturitas* 2012;72:132–8
- Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, et al. Menopause does not affect blood pressure and risk profile, and menopausal women do not become similar to men. *J Hypertens* 2008;26:1983–92
- Lukaszewicz R, Lukaszewicz M, Ceremuzy ski L. Risk factors of atherosclerosis in premenopausal women with a sense of well-being. *A pilot study. Kardiologia Pol* 2006;64:573–80
- Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res* 2007; 15:326–40
- Kanjilal S, Gregg EW, Cheng YJ, et al. Socioeconomic status and trends in disparities in 4 major risk factors for cardiovascular disease among US adults, 1971–2002. *Arch Intern Med* 2006; 27:2348–55
- Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials* 2009;10:5
- Azizi F, Rahmani M, Ghanbarian A, et al. Serum lipid levels in an Iranian adults population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Epidemiol*. 2003;18:311–19
- Hosseinpanah F, Rambod M, Reza Ghaffari HR, Azizi F. Predicting isolated postchallenge hyperglycaemia: a new approach; Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Diabet Med* 2006;23:982–9
- Ainsworth BE, Jacobs DR Jr, Leon AS. Validity and reliability of self-reported physical activity status: the Lipid Research Clinics questionnaire. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:92–8
- Khalili D, Mosavi-Jarrahi A, Eskandari F, et al. Evaluation of cause of deaths' validity using outcome measures from a prospective, population based cohort study in Tehran, Iran. *PLoS One* 2012;7:e31427
- Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34:S11–61

19. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. I. Definition and etiology. *Circulation* 2000;101:329–35
20. ATP III guidelines at-a-glance quick desk reference. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NIH Publication No. 01-3305, 2001
21. Johannes J, BairreyMerz CN. Is cardiovascular disease in women inevitable? Preparing for menopause and beyond. *Cardiol Rev* 2011;19:76
22. Malinauskiene V, Tamosiunas A. Menopause and myocardial infarction risk among employed women in relation to work and family psychosocial factors in Lithuania. *Maturitas* 2010; 66:94–8
23. Messa C, Notarnicola M, Russo F. Estrogenic regulation of cholesterol biosynthesis and cell growth in DLD-1 human colon cancer cells. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1454–61
24. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *FertilSteril* 2004;82:391–7
25. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301–10
26. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2001;161:2685–92
27. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins AI and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2001;104:1108–13
28. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303:276–82
29. Peters HW, Westendorp IC, Hak AE, et al. Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999; 246:521–8
30. Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, Rosen CJ. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 2003;27:322–6
31. Lovejoy JC. The menopause and obesity. *Primary Care-Clinics in Office Practice* 2003;30:317–26
32. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419–29
33. Panotopoulos G, Raison J, Ruiz C, Guy-Grand B, Basdevant A. Weight gain at the time of menopause. *Hum Reprod* 1997;12: 126–33
34. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912–22
35. Bailey-Downs LC, Tucsek Z, Toth P, et al. Aging exacerbates obesity-induced oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue in mice: a paracrine mechanism contributing to vascular redox dysregulation and inflammation. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2013;68:780–92
36. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am CollSurg* 2008;207:928–34
37. Feng RN, Zhao C, Wang C, et al. BMI is strongly associated with hypertension, and waist circumference is strongly associated with type 2 diabetes and dyslipidemia, in Northern Chinese adults. *J Epidemiol* 2012;22:317–23
38. Cercato C, Mancini MC, Arguello AM, Passos VQ, Villares SM, Halpern A. Systemic hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia in relation to body mass index: evaluation of a Brazilian population. *Rev HospClin-Fac Med Sao Paulo* 2004; 59:113–18
39. Osuji CU, Omejua EG, Onwubuya EI, Ahaneku GI. Serum lipid profile of newly diagnosed hypertensive patients in Nnewi, South-East Nigeria. *Int J Hypertens* 2012;2012: 710486
40. Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2012;8:605–19 Iughetti L, Predieri B, Bruzzi P, Balli F. Approaches to dyslipidemia treatment in children and adolescents. *Expert Rev EndocrinolMetab* 2008;3:615–33
41. Kuh D, Langenberg C, Hardy R, et al. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study. *BJOG* 2005;112:476–85
42. NIH State-of-the-Science Conference on Management of Menopause-Related Symptoms March 21 - 23, 2005. Access date: 5 Feb, 2011. <http://consensus.nih.gov/2005/menopauseabstracts.pdf>

文后点评

相对于男性，妇女在年轻时心血管疾病风险很低，但在年老后心血管疾病迅速增加，在65岁以后甚至超过男性。在此过程中除了增龄，妇女还发生了一个非常特殊的事情——绝经。那么妇女的心血管疾病增加是由于增龄本身还是由于绝经引起，一直以来并不清楚。许多学者对此进行了研究。

Tebrani等的这项研究是一项以人群为基础的前瞻性研究，时间跨度长达9年。该研究发现，绝经状态本身并未影响心血管事件的发生，但是绝经状态会对低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇有影响。但该研究的样本量较小，基线时675名，随诊到9年时仅491名，并且研究对象是中年健康妇女，因此各种医学事件的发生率较低。从研究的具体数据看，绝经前组共发现8名糖尿病患者、15名糖尿病前期患者、12名高血压患者、2名卒中患者以及2名CVD患者，而绝经后组对应疾病分别为35、52、45、3以及12名。绝经后组这些疾病的发生率均高于绝经前组。因样本量较小，两组间并无统计学差异。因此该研究没有得出“绝经增加心血管事件发生”结论，很可能与样本量小有关。即使样本量不大，该研究也明确发现，在绝经过程中血脂谱发生了明显变化，尤其是低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇均发生了不利的改变。

该研究的可贵之处为前瞻性研究，不利之处为样本量小，并且检查指标中未能包括对妇女而言较为重要的性激素检查等指标，对围绝经期这样一个重要的人群未能进行分析。

(北京协和医院 陈蓉)

钙补充治疗: 是否伴随心血管疾病风险?

Calcium supplementation: is there a cardiovascular risk?

Anna Fenton and Nick Panay

EDITORS-IN-CHIEF

沈杨 译 任慕兰 陆静 审校

钙补充治疗一直是骨质疏松治疗方案的主要部分。通常,钙可以结合维生素D,这种结合可以预防骨质流失。对于骨质疏松患者的治疗,矿物质/维生素的补充需要结合激素治疗、磷酸盐或其他骨质疏松治疗。事实上,所有主要的新药临床试验都需要在补充钙和维生素D的前提下进行。

由于研究未能一致显示补钙可以降低骨折风险,因此补钙在骨质疏松治疗中的确切作用尚存有争议。不过,补钙被认为是安全的,获益大于风险。

然而,一项2008年在新西兰奥克兰进行的随机对照研究显示,柠檬酸钙能增加老年人患心血管疾病的风险^[1,2]。研究者发现钙剂使用者在整个研究过程中血脂升高。对健康结果的资料进行回顾性分析时惊讶地发现,心血管疾病风险增加而非降低。该文章发表后引起了相当大的争议。数据收集的方法受到挑战,并且这种将可溶的钙剂用于老年人群的可能性成为关注点。同组随后发表了一项荟萃分析,研究补钙对于各种心血管疾病预后的影响^[3]。荟萃分析包括11项研究,12 000个研究对象。研究对象主要是平均年龄为56 ~ 77岁的妇女。同时提到作为不良终点,心肌梗死风险显著增加(危险比1.27, $P=0.038$)。这一发现引起了媒体的关注,并被推广到所有的补钙人群,在许多国家,所有年龄段的男性和女性停止钙补充治疗。

回顾数据会发现一些重要的问题。首先,该荟萃分析只包括单独使用钙剂的研究,而不是联合使用钙/维生素D的风险分析。我们很少单独处方钙剂^[4]。其次,该荟萃分析着

重于碳酸钙的研究,因此结果不应该应用于可溶性钙剂的补充治疗。再次,纳入荟萃分析的一些研究的结果本身是有争议的。研究没有以心血管终点作为主要衡量指标。荟萃分析中最大的RECORD研究依赖于未发表的数据。通过每4个月邮寄的调查问卷评估健康预后,心血管终点既不指定也没有核实评估。研究对象依从性低,没有数据记录他们是否回复了问卷。荟萃分析也包括一项随机对照试验,将1460名澳大利亚妇女分配至碳酸钙组和安慰剂组。此荟萃分析发表后,Perth团队重新分析了自己的数据,并发现心血管疾病患者的住院和死亡率有减少的趋势^[5]。研究组无法找到令人信服的能增加心血管风险的证据。

那么,将钙剂和维生素D一起使用呢?在女性健康研究(Women's Health Initiative, WHI)的倍美力研究中,有一巢式亚组研究,1064名妇女接受了每天碳酸钙1000 mg和维生素D 400 IU或安慰剂的治疗^[6],平均随访7.1年。钙补充治疗对冠状动脉钙化评分并没有不利的影 响。更大的一项WHI钙和维生素D的研究纳入了36 282名女性,使用相似的碳酸钙和维生素D的治疗方案,结果显示,即使在老年人群中,钙补充治疗对冠状动脉或心血管疾病死亡率、总死亡率均无影响^[7]。

这一切告诉我们什么?这给我们上了很好的一课,即使是很简单的疗法也可能对健康产生影响,但我们应该在治疗方案改变之前收集了解所有的信息。我们的确需要更多钙补充疗法对心血管健康影响方面的信息,来自大型研究的数据将支持钙剂和维生素D联用的安全性。

参考文献

1. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6
2. Reid IR, Bolland MJ. Calcium supplementation and vascular disease. *Climacteric* 2008;11:280-6
3. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691
4. Grove M, Cook D. Calcium and heart attacks. Doesn't apply to most calcium prescriptions [Comment]. *BMJ* 2010;341:c5003
5. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Min Res* 2010 Jul 7. [Epub ahead of print]
6. Manson J, Allison M, Rossouw J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-602
7. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:559-67

文后点评

历史常常惊人相似地重演: 补钙一直是骨质疏松治疗方案的主要部分, 然而这项2008年在新西兰奥克兰进行的随机对照研究却显示补钙能增加老年人患心血管疾病的风险, 同组还随后发表了荟萃分析, 研究补钙对于各种心血管疾病预后的影响, 提到了心肌梗死的不良预后风险显著增加。这一发现引起了媒体的关注, 结论并被推广到所有的补钙人群, 在许多国家, 所有年龄段的男性和女性停止钙补充治疗。这让我们似乎感受到, 又一场“WHI”风波来了。然而回顾数据会发现一些重要的问题: 如该荟萃分析只包括单一药物可溶性钙的研究; 纳入荟萃分析的一些研究的结果本身是有争议的; 研究没有以心血管终点作为主要衡量指标; 研究对象依从性低等等。在由研究者自己重新分析了数据之后, 发现心血管疾病患者的住院和死亡率有减少的趋势。而WHI研究数据中, 即使在老年人群中, 钙补充治疗也对冠状动脉或心血管疾病死亡率、总死亡率没有影响。这些事件提醒我们, 基于人群的医学研究, 科学缜密设计与合理分析结果是多么重要。而在已经来临的大数据时代, 对数据的挖掘和正确应用分析可能面临挑战, 需要我们去探索和适应。

(东南大学附属中大医院 任慕兰)

绝经后激素补充治疗与心血管疾病：经皮雌二醇与微粒化黄体酮的价值

Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone

O. Mueck

丁永慧 译 张雪玉 审校

Department of Endocrinology and Menopause, Center of Women's Health, University Women's Hospital, Tuebingen, Germany

关键词：心血管疾病；激素补充治疗；黄体酮；心肌梗死；脑卒中；经皮雌二醇；静脉血栓栓塞

摘要

多数可用的绝经后激素补充治疗 (hormone replacement therapies, HRT) 疗效大体相似, 但使用后的相关心血管疾病的风险却不相同。大量证据表明: 与口服雌激素不同, 经皮雌二醇不增加静脉血栓栓塞的风险, 可能是其缺乏对凝血系统的影响, 包括凝血酶的生成和抗活化蛋白C, 并且不增加脑卒中的风险。与未使用者相比, 它具有心脏保护作用, 可显著降低心肌梗死的发病率; 显著降低新发糖尿病的发病率, 糖尿病是心肌梗死的一个危险因素。微粒化黄体酮也被证明在与经皮雌二醇联合应用时, 不增加静脉血栓栓塞的风险, 并可进一步降低新发糖尿病的发病率。微粒化黄体酮对血管系统具有中性作用, 包括对血压的中性或有利作用。因此, 通过实验与临床数据可得出结论: 经皮雌二醇和微粒化黄体酮可以代表最佳的HRT, 尤其是对存在不良事件风险的妇女。

引言

多数被批准用于缓解更年期症状的绝经后HRT, 疗效大体相似^[1]。然而, 不同制剂使用的相关风险不同, 尤其是心血管疾病的风险。

HRT基于循证医学证据

女性健康研究 (Women's Health Initiative, WHI) ^[2,3] 的一项随机、双盲、安慰剂对照研究调查了有关HRT的获益与风险。在这项对照试验中, 27 000名绝经妇女接受了HRT或安慰剂。其中一组, 既往未行子宫切除术的妇女 (N=16 608), 口服结合雌激素 (conjugated equine estrogens, CEE, 0.625 mg/d) 加醋酸甲羟孕酮 (MPA, 2.5 mg/d) 或安

慰剂; 另一组, 既往行子宫切除术的妇女 (N=10 739), 口服无拮抗CEE (unopposed CEE, 0.625 mg/d) 或安慰剂。在这项研究中, 与口服HRT使用相关的四个主要安全关注点为^[2,3]: 静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE), 包括深静脉血栓和肺栓塞、心肌梗死 (myocardial infarction, MI)、脑卒中和乳腺癌 (有关HRT与乳腺癌的信息可查看副刊中由Gompel^[4]所著的论文)。然而, 由于只有一种HRT疗法进入了该研究, 因此其结果不适用于所有的HRT疗法。此外, 临床试验条件没有准确地反映临床实践。因为这项研究的两组妇女平均年龄为63岁, 这个年龄段的妇女本身就存在更多的危险因素^[5]。

虽然WHI的研究方法符合循证医学的金标准, 但是循

证医学并不仅局限于随机、对照的临床试验^[6]。为了优化个性化治疗,循证医学应该考虑全部的证据,包括大规模的病例对照和队列研究,解释生物合理性的实验数据,临床专业知识,其中,在HRT情况下,这些都是妇科医生的实践经验。虽然没有随机化,但是对照的临床试验已经对经皮雌二醇与口服微粒化黄体酮的获益与风险进行了研究,丰富的数据为其使用提供了充足的证据。

静脉血栓栓塞

在WHI研究中,无拮抗CEE增加了33%VTE的发生风险[风险比 (hazard ratio, HR) : 1.33; 校正95%可信区间 (confidence interval, CI) : 0.86 ~ 2.08],与未使用者相比,连续联合HRT者VTE的发生风险将增加2倍。(HR: 2.11; 校正95%CI: 1.26 ~ 3.55)。事实上,与单用CEE相比,加用MPA进一步增加了59%的VTE发生风险 (CEE/CEE + MPA, HR: 1.59, 校正 95%CI: 0.37 ~ 0.94, P=0.03)^[7]。

雌激素与静脉血栓栓塞

大量的实验证据表明:口服雌激素激活了凝血级联反应,增加了血栓形成的风险,而经皮雌二醇却没有^[8-13]。学者们对于口服与经皮雌激素对凝血反应的不同影响进行了各种各样的解释。凝血酶的生成是血栓形成风险和血栓前状态的标志物,在给予口服HRT的妇女中有所增加,这可能是与雌二醇的肝脏首过效应以及口服雌激素的主要代谢产物在肠和肝脏中形成有关^[8]。由于经皮HRT缺乏对凝血酶生成的影响,因此经皮给药的方式可以避免血栓形成风险,这可能与避免了肝肾代谢途径有关^[8]。

抗活化蛋白C (Resistance to activated protein, APCr) 是凝血级联反应的一个关键成分,是VTE常见的危险因素^[14]。与经皮雌二醇相比,口服雌激素妇女中APCr表现为持续性的显著增加^[9-11]。凝血因子V (factor V Leiden) 的突变往往与APCr相关,杂合子突变使VTE的风险增加了7倍,而纯合子突变则使风险增加了80倍^[15,16]。缺乏凝血因子V的妇女表现为APCr的敏感性降低和血栓形成风险的增加^[17]。重要的是,口服雌二醇导致APCr的增加,而经皮雌激素则引起APCr的缺乏,产生这两种结果的原因在于杂合子凝血因子V Leiden是否发生突变^[9-11]。口服微粒化黄体酮结合经皮雌二醇不会增加APCr^[9,18],但是,联合非孕烷衍生物可以增加APCr^[18]。

三项未筛选人群的大规模的病例对照或队列研究也支持VTE的发生风险显著增加与口服雌激素治疗相关,但与经皮雌激素治疗不相关:雌激素与血栓栓塞的风险 (ESTrogen and THromboEmbolism Risk, ESTHER)^[19] 研究、E3N

(Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l' Education Nationale, E3N) 研究^[20]和英国综合实践研究数据库 (UK General Practice Research Database, GPRD)^[21] (图1)。此外,7项病例对照研究和一项队列研究的荟萃分析证实与未使用者相比,口服雌激素相关的VTE发生风险增加比值比 (odds ratio, OR) : 2.5, 95%CI: 1.9 ~ 3.4),而在给予经皮雌二醇的妇女中没有明显增加 (OR: 1.2, 95%CI: 0.9 ~ 1.7)^[22]。

经皮雌二醇也被证明并不增加高危因素妇女VTE的风险,高危因素诸如凝血基因突变 (包括因子VLeiden), 超重或肥胖,以及既往的VTE病史^[23-25]。伴有凝血基因突变的妇女参加的ESTHER病例对照研究中,在那些给予经皮雌二醇的患者中VTE的发生风险与未使用者相似 (分别是OR: 4.4, 95% CI: 2.0 ~ 9.9 和OR: 4.1, 95%CI: 2.3 ~ 7.4)^[23]。然而,与没有凝血基因突变的未使用者相比,有凝血基因突变的妇女口服雌激素,其VTE风险增加了25倍 (95% CI: 6.9 ~ 95.0)。

肥胖是当前一个主要的公共健康问题,而且事实也证明:WHI研究中纳入联合HRT组的妇女中35%超重,另有34%的妇女为肥胖者^[2]。超重是静脉血栓栓塞的一个危险因素:在45 ~ 70岁的妇女中,与正常体重[体重指数 (body mass index, BMI) ≤25 kg/m²]^[24]的女性相比,体重超重 (25 kg/m²<BMI≤30 kg/m²) 或肥胖 (BMI>30 kg/m²) 者,VTE

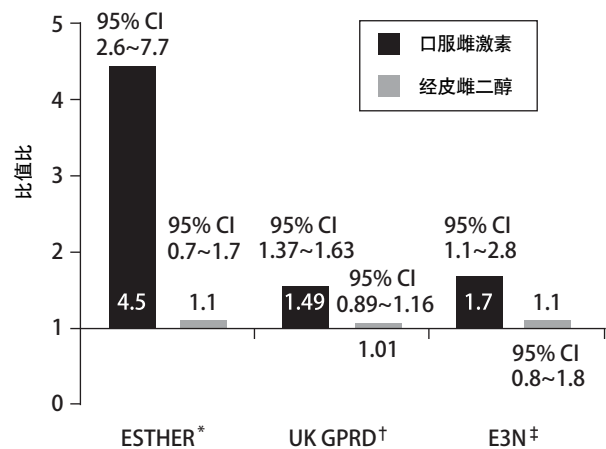


图1 ESTHER研究^[24]、英国GPRD^[21]及E3N队列研究^[20]中口服雌激素及经皮雌二醇妇女发生静脉血栓的风险。

*, 校正VTE家族史和静脉曲张以及BMI。†, 校正BMI, 静脉曲张治疗及病史, 遗传性血栓形成倾向, 抗磷脂抗体综合征, 在纳入研究的一年前知晓或已确诊的癌症, 大手术, 纳入前一个月外伤或骨折, 骨髓增殖性疾病, 肠炎, 肾病综合征, 高血压, 心血管和脑血管疾病, 吸烟和应用非甾体类抗炎药及他莫昔芬; ‡调整混杂因素 (BMI, 奇偶校验, 受教育水平和月经周期)。

的风险分别增加2.5倍和3.9倍^[24]。在ESTHER的研究中,超重妇女口服雌激素使VTE发生风险增加10倍 (OR: 10.2, 95%CI: 3.5 ~ 30.2), 而肥胖妇女VTE的发生风险则增加了21倍 (OR: 20.6, 95%CI: 4.8 ~ 88.1)^[24]。与此相反,在BMI增加的妇女中,使用经皮雌二醇者发生VTE的风险与未使用者相似(超重者: OR: 2.9, 95%CI: 1.5 ~ 5.8, 未使用者: OR: 2.7, 95%CI: 1.7 ~ 4.5; 肥胖者: OR: 5.4, 95%CI: 2.1 ~ 14.1, 未使用者: OR: 4.0, 95%CI: 2.1 ~ 7.8)。

既往罹患VTE的妇女复发的风险增加。绝经期、雌激素和静脉 (Menopause, Estrogen, and Veins, MEVE) 队列研究包含1 023名被确诊的首次发生VTE的绝经后妇女,与未使用者相比^[25],经皮雌二醇并不增加VTE复发的风险 (HR: 1.0, 95%CI: 0.4 ~ 2.4), 而口服雌激素则可增加VTE复发的风险 (HR: 6.4, 95%CI: 1.5 ~ 27.3)。经皮雌二醇对VTE的复发风险没有影响的结论与所有研究亚组是一致的。

孕激素与静脉血栓栓塞

WHI的研究已证实孕激素可进一步增加VTE的风险,与给予安慰剂的女性相比,CEE加用MPA使VTE的发生风险加倍^[3]。然而,孕激素对VTE风险的作用依赖于所用的孕激素。在ESTHER病例对照研究中,与未使用者相比,采用口服微粒化黄体酮或孕烷衍生物不增加血栓风险(各自的OR: 0.7, 95%CI: 0.3 ~ 1.9和OR: 0.9, 95%CI: 0.4 ~ 2.3)^[26]。但是,与未使用者相比,采用非孕烷类孕激素,VTE的风险增加了4倍 (OR: 3.9, 95%CI: 1.5 ~ 10.0)。类似的情况也出现在MEVE研究中,这项研究探讨了复发性静脉血栓栓塞^[25]。在E3N研究中,血栓形成的风险因联合应用的孕激素类型不同而具有显著性差异(同质性检验: $P < 0.01$): 与未使用者相比,微粒化黄体酮不增加静脉血栓栓塞的风险,而非孕烷类孕激素可增加静脉血栓栓塞的风险^[20]。

心肌梗死

流行病学、实验数据和生物学合理性显示雌激素对妇女具有心脏保护作用^[27]。然而,在WHI研究中,口服非拮抗性结合雌激素对冠状动脉性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 的总体风险没有影响,包括需要住院治疗的急性MI、由动态心电图确诊的寂静型MI和冠心病死亡(与安慰剂组相比: HR: 0.91, 95%CI: 0.75 ~ 1.12)^[3]。在WHI研究中,年龄在50 ~ 59岁的较年轻女性中,CHD风险呈现降低的趋势 (HR: 0.56, 95%CI: 0.30 ~ 1.03)。联合使用HRT (CEE+MPA) 显著增加冠心病的风险 (HR: 1.29, 95%CI: 1.02 ~ 1.63), 主要是由于增加了非致命性心肌梗死^[2], 这表

明孕激素对动脉血管风险的重要作用。这些结果来源于卵巢切除导致绝经的雌性食蟹猴的克拉克森组的数据^[28,29]。雌二醇和结合雌激素表现出心肌保护作用,与对照组相比,显著降低了冠状动脉粥样硬化斑块的尺寸^[28,29]。MPA的添加抵消了CEE的心肌保护作用^[28]。然而,添加黄体酮对雌激素的心肌保护作用无显著影响^[29]。因此,孕激素的种类是至关重要的,因为不同的孕激素似乎有不同的心血管作用^[30]。

在人内皮细胞方面的研究进一步证实不同的孕激素具有不同的影响^[31]。地屈孕酮的稳定代谢产物天然黄体酮和二氢地屈孕酮增加一氧化氮 (NO)、血管舒张和抗炎性分子的合成,对血管功能至关重要,并增加了人内皮细胞中内皮NO合酶 (eNOS) 的表达与活性。醋酸甲羟孕酮和地屈孕酮不影响NO的合成。雌二醇也是NO合成和eNOS激活的强烈诱导剂。当联合使用雌二醇、天然孕激素、地屈孕酮及其代谢产物对与雌激素相关的一氧化氮合成的诱导没有影响,但是MPA显著降低了这种效应 ($P < 0.05$)^[31]。来自于斯堪地纳维亚国家注册的近70万名妇女的数据也表明经皮雌二醇具有心肌保护作用^[32]。与未使用者相比,在接受非拮抗性经皮雌二醇治疗的妇女中,心肌梗死的相对危险度 (relative risk, RR) 显著降低 (校正RR: 0.62, 95%CI: 0.41 ~ 0.93), 然而,口服雌激素对心肌梗死发生率无影响 (校正RR: 0.98, 95%CI: 0.67 ~ 1.12, $P = 0.04$)。与此相反,在这项研究中,连续联合HRT (联合炔诺酮, NETA) 与心肌梗死的最高风险相关 (校正RR: 1.35, 95%CI: 1.18 ~ 1.53)。

有证据表明,HRT可减少新发糖尿病的发病率。糖尿病是心肌梗死的主要危险因素。事实上,糖尿病患者不仅增加了心肌梗死的风险,而且也增加了心肌梗死后的死亡率^[33],同时也是复发性心血管事件的较高的危险因素^[34]。近30%因急性心梗需要住院治疗的患者合并有糖尿病^[35]。63 624名女性纳入E3N的法国队列研究分析证实,与从未使用者相比,接受HRT治疗的妇女,其新发糖尿病的发病率显著降低18% (校正HR: 0.82, 95%CI: 0.72 ~ 0.93)^[36]。口服和经皮雌激素都显著降低了新发糖尿病的发病率。当同时给予孕激素时,与从未使用者相比,给予经皮雌二醇和微粒化黄体酮(随访期间调整BMI后的HR,而非基线值: 0.67, 95%CI: 0.54 ~ 0.84)、口服雌激素联合醋酸环丙孕酮 (HR: 0.44, 95%CI: 0.23 ~ 0.85) 或仅用炔诺酮 (HR: 0.44, 95%CI: 0.26 ~ 0.75) 的女性新发糖尿病的风险均显著降低。

脑卒中

在WHI的研究中,非拮抗CEE增加脑卒中风险为

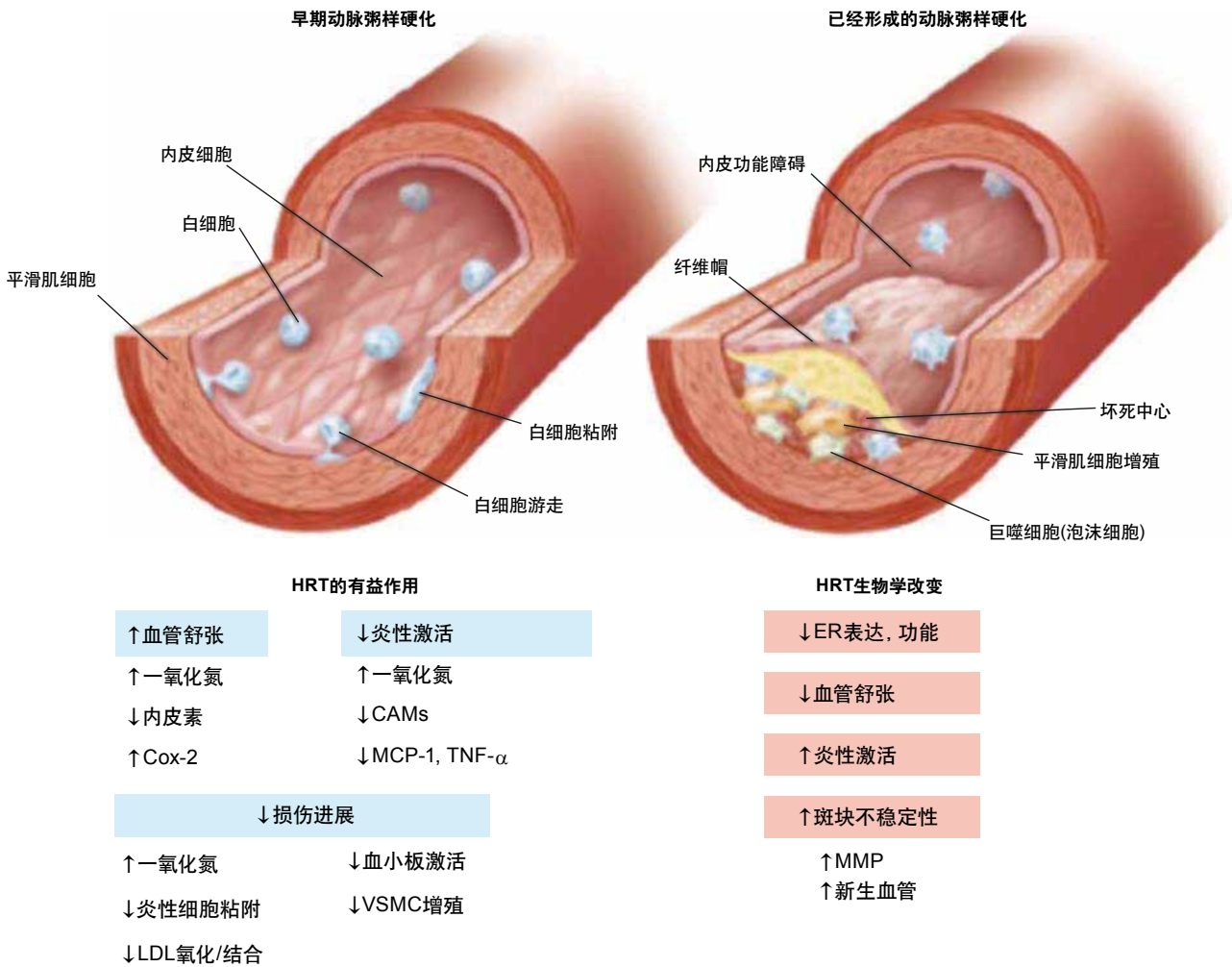


图2 时机假说关于口服HRT在动脉粥样硬化形成的不同时期的作用。经Mendelsohn和Karas允许复制^[39]。CAMs: 细胞黏附分子; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; TNF: 肿瘤坏死因子; VSMC: 血管平滑肌细胞。

39%，但95%可信区间与1相交 (HR: 1.39; 校正95%CI: 0.97~1.99)^[3]。CEE联合MPA也未显著增加脑卒中的风险 (HR: 1.41; 校正95%CI: 0.86 ~ 2.31)^[2]。

脑卒中与HRT的相关机制

HRT与脑卒中的关系是最困难的研究领域之一。在动脉粥样硬化斑块已经形成的老年妇女中，与HRT有关的缺血性脑卒中和心肌梗死的基本机制被认为与动脉粥样硬化斑块的不稳定和破裂导致的血栓有关^[37]。斑块的病理生理学是一个复杂的领域，简单地说，动脉粥样硬化斑块的稳定性是由细胞外基质和厚的纤维化胶原帽提供^[38]。伴有巨噬细胞积聚的炎症斑块导致消化胶原蛋白的基质金属蛋白酶 (MMPs) 的释放，纤维帽的细化和斑块稳定性

的降低^[38]。尽管在老年妇女中与HRT相关的脑卒中和心肌梗死可能与动脉粥样硬化斑块的不稳定有关，但是这种机制并不能解释在接受口服雌激素治疗的较年轻的绝经后妇女中，脑卒中的风险同样增加这一现象。

“时机假说”指出口服雌激素对促进动脉粥样硬化进展的血管壁细胞和炎症细胞的生物学效应具有不同的影响，这取决于疾病的阶段，即早期与晚期 (图2)^[39]。在动脉粥样硬化早期，口服雌激素产生有益的作用，而对于已经形成的动脉粥样硬化斑块，口服雌激素则增加了基质金属蛋白的水平，从而使斑块不稳定。这个时机假说解释了接受HRT的年轻妇女和老年妇女发生脑卒中的不同机制。WHI研究的一项亚研究数据也提供了进一步的依据。这项研究显示，与安慰剂组 ($P=0.02$) 相比，年龄50 ~ 59岁接受HRT

表1 采用英国综合实践研究数据库的巢式病例对照研究中与HRT相关的脑卒中风险。改编自Renoux等^[42]

HRT类型	病例* (n=15 710) n (%)	对照* (n=59 958) n (%)	调整后 [†] 的RR (95% CI)
经皮给药	103 (0.66)	441 (0.74)	0.95 (0.75 ~ 1.20)
低剂量雌激素 (≤50 μg)	76 (0.48)	384 (0.64)	0.81 (0.62 ~ 1.05)
高剂量雌激素 (>50 μg)	27 (0.17)	57 (0.10)	1.89 (1.15 ~ 3.11)
口服给药	618 (3.93)	2025 (3.38)	1.28 (1.15 ~ 1.42)
低剂量 [‡]	515 (3.28)	1753 (2.92)	1.25 (1.12 ~ 1.40)
高剂量 [‡]	103 (0.66)	272 (0.45)	1.48 (1.16 ~ 1.90)

*, 包括目前正在使用替勃龙者 (72个病例和266个对照), 替勃龙用于雌激素和孕激素联合 (1个病例和7个对照), 仅用孕激素 (4个病例和19个对照) 和既往HRT使用者 (416个病例和1376个对照); [†], 校正年龄、BMI、吸烟状况、酗酒、糖尿病、高血脂、高血压、心房颤动、心血管疾病、短暂性脑缺血、使用阿司匹林或其他非甾体消炎药、子宫切除术或卵巢切除术病史并且和过去的12个月内使用非处方HRT者相比 (RR: 1.00); [‡], 低剂量=CEE≤0.625 mg 或雌激素≤2 g; 高剂量=CEE>0.625 mg 或雌激素>2 g。

的较年轻女性, 钙化斑块的数量减少^[40]。此外, 似乎难以置信的是年轻妇女中雌激素的存在增加了不稳定的脑动脉粥样硬化斑块, 但对冠状动脉粥样硬化起到了保护作用, 尤其是在动脉粥样硬化发展过程中脑动脉粥样硬化的发生要比冠状动脉粥样硬化的发生晚得多^[37]。年轻妇女与HRT相关的基本脑卒中机制已被认为本质上是, 至少部分是血栓性的而非动脉粥样硬化性的。尽管雌激素可能对脑血管产生一定的保护作用, 正如其对于年轻女性冠状动脉的作用, 但这个作用在血栓的袭击下则显得不堪一击^[37]。

经皮雌二醇已经被证实可降低单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的浓度。MCP-1通过增加绝经妇女体内基质金属蛋白酶的产生, 降低其他血管炎性标记物 (细胞粘附分子) 的浓度, 以及提高血管内皮细胞生长因子的功能而影响动脉粥样硬化的形成^[41]。经皮雌二醇对C-反应蛋白的浓度没有影响, C-反应蛋白促进MCP-1和细胞粘附分子在内皮细胞中的表达^[41]。与此相反, 口服雌激素增加C-反应蛋白的浓度, 表明口服雌激素在首过代谢过程中可能对肝脏中C-反应蛋白的合成产生了直接的影响, 经皮给药将会避免这一影响。

经皮雌二醇与脑卒中风险: 临床数据

有限的可获得临床证据表明: 经皮雌二醇不增加脑卒中的风险^[42]。一项应用GPRD的巢式病例对照研究, 从15 710例脑卒中病例中, 随机选择60 000例, 与年龄50~79岁的对照组妇女相匹配, 得出结论, 经皮雌二醇不增加脑卒中的风险, 而口服雌激素显著增加脑卒中风险 (表1)^[42]。当分析剂量时发现: 标准或低剂量的经皮雌二醇 (≤50 μg) 并不增加脑卒中的风险 (调整后的RR: 0.81,

95%CI: 0.62 ~ 1.05), 但无论剂量高低, 口服雌激素均会增加脑卒中风险 (分别为调整后的RR: 1.48, 95%CI: 1.16 ~ 1.90和1.25, 1.12 ~ 1.40)。实验数据表明: 经皮雌二醇可能通过降低有助于使斑块不稳定的炎症标志物的浓度以及改善肱动脉中内皮依赖性血管舒张发挥其抗动脉粥样硬化作用, 而在绝经妇女中肱动脉的血管情况可以反映冠状动脉的状况^[41]。

孕激素与脑卒中风险

对于那些需要联合HRT者, 孕激素的选择也可能会影响血小板的生理机能和血管内皮功能, 不同的孕激素产生不同的影响^[43]。在一项使用人冠状动脉细胞培养的研究中, MPA和NETA对降低与雌激素有关的粘附分子的浓度没有负面影响, 并且NETA, 而不是MPA, 显著降低了雌激素相关的MCP-1含量^[43]。此外, MPA和NETA都可以促进与雌激素相关的基质金属蛋白酶原-1 (pro-MMP-1) 的减少。

高血压是冠心病和脑卒中的主要危险因素。微粒化黄体酮似乎对绝经妇女的血压具有中性或有益的影响^[44-47]。在一项小规模、随机、双盲、安慰剂对照的交叉研究中, 单用微粒化黄体酮不影响健康绝经后妇女的血压或任何其他血管功能检测指标^[44]。在一项更大规模、随机、双盲、安慰剂对照的绝经后雌激素/孕激素干预 (PEPI) 研究中, 微粒化黄体酮联合CEE不影响血压 (n=178)^[44]。另外, 在另一项小规模、短期、双盲的安慰剂对照研究中, 单用微粒化黄体酮显著降低了伴有轻、中度高血压的绝经后妇女的血压^[46]。此外, 在绝经后韩国妇女中, 微粒化黄体酮抵消了血压正常的妇女由CEE引起的白天血压 (舒张压和收缩压) 的上升, 并且促进了高血压妇女由CEE引起的收缩压的降低^[47]。而且, 与其他孕激素相比, 黄体酮已被证明

具有拮抗醛固酮、排钠和降压的作用(由Boschitsch及其同事综述^[48])。

结论

不同于口服雌激素,经皮雌二醇不会增加静脉血栓栓塞的风险^[19-26],并且,不同于某些孕激素,添加微粒化黄体酮不增加静脉血栓栓塞的风险^[3,20,25,26]。对绝经妇女^[32],单独或与微粒化黄体酮^[36]联合使用时,经皮雌二醇表现出心肌保护作用,并且显著降低了新发糖尿病的发病率,而新发糖尿病对心肌梗死是一个显著的危险因素。不同于口服雌激素^[42],经皮雌激素不增加脑卒中的风险。此外,微粒化黄体酮对血压具有中性或有益的影响^[44-48],而高血压是冠心病和脑卒中的主要危险因素。在当前绝经后妇女管理指南中的这些数据的含义将在西蒙所著的增刊中讨论^[49]。

总之,无论实验还是临床数据均表明:经皮雌二醇联合天然的微粒化黄体酮可以代表最优化的HRT,尤其是用于存在心血管不良事件风险的妇女。

参考文献

- L'hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas* 2008;60:185 – 201
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321 – 33
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701 – 12
- Gompel A. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs progestogens. *Climacteric* 2012;15(Suppl 1):18 – 25
- Mueck AO. Exogenous hormones, the risk of venous thromboembolism, and activated protein C resistance. *Menopause* 2010;17:1099 – 103
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71 – 2
- Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772 – 80
- Bagot CN, Marsh MS, Whitehead M, et al. The effect of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2010;8:1736 – 44
- Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1671 – 6
- Høibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, Bertina RM, Sandset PM. Hormon replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Haematol* 2001;115:415 – 20
- Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebocontrolled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1116 – 21
- Mart í nez C, Basurto L, Zárate A, Saucedo R, Gaminio E, Collazo J. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas* 2005;50:39 – 43
- Lowe GD, Upton MN, Rumley A, McConnachie A, O'Reilly DS, Watt GC. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein – a cross-sectional population survey. *Thromb Haemost* 2001;86:550 – 6
- Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330:517 – 22
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64 – 7
- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504 – 8
- de Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood* 1999;93:1271 – 6
- Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause* 2010;17:1122 – 7
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THrombo-Embolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428 – 32
- Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340 – 5
- Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a populationbased study. *J Thromb Haemost* 2010;8:979 – 86
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227 – 31
- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495 – 500
- Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thrombo-

ACKNOWLEDGEMENT

Assistance with writing this manuscript was provided by Clare Ryles, medical writer, and funded by Besins Healthcare.

Conflict of interest A. O. Mueck has been involved in trials and/or experimental research regarding hormone replacement therapy sponsored by Bayer Schering, Jenapharm, Dr. Kade/Besins, Wyeth, MSD and Novartis. He has received from those companies consultancy fees, lecture fees and financial support to conduct research on sexual steroids. He serves on the board of several societies and journals covering this issue. He is President of the German Menopause Society.

Source of funding The content of this article was based on a presentation given at a symposium, sponsored by Besins Healthcare, at the 2011 World Congress on Menopause of the International Menopause Society.

- embolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1259 – 65
25. Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou MH, Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:488 – 93
 26. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840 – 5
 27. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801 – 11
 28. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:217 – 21
 29. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990;10:1051 – 7
 30. Hermesmeyer RK, Thompson TL, Pohost GM, Kaski JC. Cardiovascular effects of medroxyprogesterone acetate and progesterone: a case of mistaken identity? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:387 – 95
 31. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS, et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril* 2006;86(Suppl):1235 – 42
 32. Løkkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard Ø. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008;29:2660 – 8
 33. Gruppette M, Calleja N, Fava S. Long-term survival after acute myocardial infarction and relation to type 2 diabetes and other risk factors. *Clin Cardiol* 2010;33:424 – 9
 34. Bouhanick B, Cambou JP, Ferrière J, Amelineau E, Guize L. Characteristics and six-month outcomes in a cohort of 8288 diabetic and non-diabetic patients with previous history of acute coronary syndrome or stroke: the French PREVENIR 3 survey. *Diabetes Metab* 2006;32:460 – 6
 35. Ovbiagele B, Markovic D, Fonarow GC. Recent US patterns and predictors of prevalent diabetes among acute myocardial infarction patients. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:145615
 36. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52:2092 – 100
 37. Lobo RA, Clarkson TB. Different mechanisms for benefit and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: a hypothetical explanation. *Menopause* 2011;18:237 – 40
 38. Heistad DD. Unstable coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 2003;349:2285 – 7
 39. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005;308:1583 – 7
 40. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356: 2591 – 602
 41. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005;96:148 – 53
 42. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519
 43. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Medroxyprogesterone acetate versus norethisterone: effect on estradiol-induced changes of markers for endothelial function and atherosclerotic plaque characteristics in human female coronary endothelial cell cultures. *Menopause* 2002;9:273 – 81
 44. Honisett SY, Pang B, Stojanovska L, Sudhir K, Komesaroff PA. Progesterone does not influence vascular function in postmenopausal women. *J Hypertens* 2003;21:1145 – 9
 45. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199 – 208
 46. Rylance PB, Brincat M, Lafferty K, et al. Natural progesterone and antihypertensive action. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290: 13 – 14
 47. Lee DY, Kim JY, Kim JH, et al. Effects of hormone therapy on ambulatory blood pressure in postmenopausal Korean women. *Climacteric* 2011;14:92 – 9
 48. Boschitsch E, Mayerhofer S, Magometchnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone. *Climacteric* 2010;13:307 – 13
 49. Simon JA. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric* 2012;15(Suppl 1):3 – 10

文后点评

多数可用的绝经后激素补充治疗 (HRT) 的疗效大体相似, 但不同的HRT对心血管疾病的风险却是不相同的, 主要基于大量的女性健康研究。

口服雌激素激活了凝血级联反应, 使凝血酶生成增加, 是血栓形成增加的风险因素, 与口服雌二醇的肝脏首过效应以及其主要代谢产物在肠和肝脏中的形成有关。经皮雌二醇则缺乏对凝血酶生成的影响, 这种给药方式无肝脏首过效应, 可以避免血栓形成的风险。不同的孕激素对静脉血栓的风险是完全不同的, 采用口服微粒化黄体酮或孕烷衍生物是不增加血栓风险的。

雌激素对妇女心脏有保护作用, 口服雌二醇对冠心病的总体风险没有影响, 雌二醇显著缩小了冠状动脉粥样硬化斑块的大小。联合使用雌二醇和甲羟孕酮有可能增加冠心病的风险, 是甲羟孕酮的添加抵消了雌二醇的心肌保护作用。与甲羟孕酮不同的微粒化黄体酮则对心血管有好的保护作用, 微粒化黄体酮和地屈孕酮的稳定代谢二氢地屈孕酮能增加一氧化氮、血管舒张和抗炎性分子的合成。

在动脉粥样硬化早期, 口服雌激素产生有益的作用, 而对于已经形成的动脉粥样硬化斑块, 口服雌激素则可能使斑块不稳定。经皮雌激素则无此影响, 亦不增加脑卒中的风险。微粒化黄体酮对绝经妇女的血压具有中性或有益的影响, 单用微粒化黄体酮不影响健康绝经后妇女的血压和其他血管功能的检测指标。

不同于口服雌激素, 经皮雌二醇不会增加静脉血栓栓塞的风险。不同于其他孕激素, 微粒化黄体酮不增加静脉血栓栓塞的风险。绝经妇女单独或与微粒化黄体酮联合使用时, 经皮雌二醇有心肌保护作用, 并显著降低新发糖尿病的发病率。因此, 无论实验还是临床数据均表明: 经皮雌二醇联合天然的微粒化黄体酮是最优化的HRT, 尤其是对于有心血管不良事件风险的妇女。

(宁夏医科大学总医院 张雪玉)

脂质指南——我们的方向正确吗？

Lipid guidelines – are we heading in the right direction?

Anna Fenton and Nick Panay

EDITORS-IN-CHIEF

王丽平 译 任慕兰 陆静 审校

心血管疾病 (Cardiovascular disease, CVD) 是全球女性,尤其是工业化国家女性的头号杀手。女性CVD的死亡率高于所有癌症的总死亡率,但是大多数的CVD是可以预防的。Framingham研究提示,50岁人群的危险因素情况和总胆固醇值可以预测女性CVD的发病率^[1]。基于Framingham研究资料的风险评估模型或者针对女性研究发展而来的其他模型,如Reynold模型,能够考虑到一些临床及生化危险因素,并计算出5年或10年的CVD发生风险。这些模型内容可包括:脂质、血压、早发冠心病家族史、吸烟、糖尿病、肥胖、缺少运动和炎症标志物。

高甘油三酯、低高密度脂蛋白(HDL)胆固醇、高非HDL胆固醇或者胆固醇比率可能是女性发病风险的最佳脂质预测因子,目前国际上最佳方案建议我们应对20岁以上女性每5年进行一次血脂异常的筛查,每4~6年进行一次CVD风险评估。要寻找低密度脂蛋白(LDL)胆固醇或甘油三酯升高的继发原因,可能包括过量酒精摄入、精制碳水化合物摄入、药物、胆囊或肾脏疾病、甲状腺功能减退和糖尿病。

2013年末,美国心脏协会和美国心脏病学会(AHA/ACC)发表了评估和管理CVD发生风险的最新指南^[2]。共识小组认为之前以LDL胆固醇特定目标水平为标准的患病风险评估方法缺乏研究数据的支持。治疗获益与基线CVD风险成正比,因此他们建议:使用降胆固醇药物治疗年龄>40岁无临床CVD的个体,即使LDL水平正常,如果其10年患病风险 $\geq 7.5\%$ 也应治疗,同时包括患病风险 $\geq 5\% \sim 7.5\%$ 的糖尿病患者。此标准极大地降低了此前治疗纳入标准,同时对男性和女性都作出了建议,尽管数据显示女性对降脂治疗的反应差异很大。因此,人们对新推荐的标准有所争议也不足为奇^[3]。

他汀类药物是治疗高脂血症的主要药物,且有证据表明,它们对女性糖尿病患者有益并用于二级预防。然而,作为女性的一级预防,他汀类药物的作用还有很大争议^[4,5]。这部分与现有研究中对女性和非白种人群纳入较少有关。三项女性一级预防研究中,只有JUPITER研究显示有益处,并且只有当软终点(不稳定胸痛患者住院,需要再次进行血管重建)被纳入分析时才显示获益^[6]。对于硬终点,0.1%绝对风险的下降不显著。Cochrane协作网公认他汀类药物能够降低CVD和全因死亡率,同时发现大多数研究中有漏报事件^[7]。一些随机对照研究表明,女性接受他汀类药物治疗会发生更多的副作用,其中包括糖尿病和肌病^[8,9]。因此,如果我们显著增加他汀类药物治疗的女性人数,需要注意这些副作用,以达到临床获益和风险的适当平衡。

汇集队列风险评估方程是由AHA/ACC研发的新的风险评估工具与治疗指南相结合,可以从AHA网站下载,且容易使用。它用来评估如何积极的对患者进行降脂治疗。然而,还没有降胆固醇治疗的随机对照研究对参与研究的患者使用风险评分。基线CVD风险似乎不能够预测他汀类药物治疗反应,同时应用于一级预防研究事件发生率时风险评分表现不佳。

可以达成一致的是,所有脂质检查结果不理想的人群都应该减少饮食中的总反式饱和脂肪酸,减轻体重,进行有氧运动,多吃水果和蔬菜,避免吸烟。不幸的是,这些方法的结果可能需要6~12个月的时间来实现,并且需要患者具备极大的积极性。

我们不应忘记激素补充治疗在管理血脂异常及降低冠心病风险和全因死亡率中起到的作用。妇女健康研究(Women's Health Initiative, WHI)表明,在绝经10年内女性应用单纯雌激素治疗研究中,多项研究终点均表现出

34% ~ 45%的下降^[10]。在单纯雌激素研究和雌孕激素联合研究中,总死亡率降低了30%。丹麦骨质疏松症预防研究进行了10年的随机随访,证明了接近绝经时便开始激素治疗可明显降低死亡、心肌梗死、心衰的发生风险^[11]。然而,激素治疗并不适合于二级预防,如果我们考虑针对老年女性进行激素治疗时,应权衡风险获益比。

CVD是女性应关注的主要健康问题。女性不易患心

脏病或卒中的讹传,使女性适当的健康关怀常被忽视。在危险因素和治疗反应方面,女性和男性不同。扩大他汀类治疗一级预防人群可能存在潜在风险,因为没有明确证据表明新的风险评估工具是有效的,以及这种治疗是否能给低危女性带来获益。我们已经摒弃了此前管理血脂异常的方法,但我们并不清楚此举是否更具备循证医学证据。

参考文献

- Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk of CVD by risk factor burden at age 50. *Circulation* 2006; 113: 791 – 8
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013 Nov 7. pii: S0735 – 1097(13)06028 – 2. Epub ahead of print
- Ridker P, Cook N. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013; 382: 1762 – 5
- Hodis H, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012; 15: 217 – 22
- Fenton A, Panay N. Statins in women for primary prevention – is there evidence to back up their use? *Climacteric* 2010; 13: 403 – 4
- Mora S, Glynn R, Hsia J, MacFadyen J, Genest J, Ridker P. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia. Results from the Justification for the use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010; 121: 1069 – 77
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Jan 31;1:CD004816
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010 ; 375 : 735 – 42
- Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 401 – 8
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women’s Health Initiative Randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353 – 68
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Landbo Tofteng C, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012 ; 345 : e6409

文后点评

心血管疾病是女性的主要健康问题,事实上女性心血管疾病的死亡率高于所有癌症的总死亡率,是全球女性的头号杀手。所幸的是大多数的心血管疾病是可以预防的,因此评估和管理心血管疾病发生风险尤为重要。在目前的研究中,血脂异常被认为是女性CVD发病的最主要风险之一。绝经激素补充治疗MHT可有效预防和改善血脂异常,从而在降低女性冠心病风险和全因死亡率中起到重要作用。然而激素治疗并不适合于二级预防,在血脂异常和CVD风险评估和管理方面,心血管医学家们有更优先的关注点,比如最佳脂质预测因子和降脂治疗。美国心脏协会和美国心脏病学会(AHA/ACC)在2013年末发表的评估和管理CVD发生风险最新指南,在降脂治疗纳入标准方面与既往的标准有较大的差异,也引起了对他汀类药物应用于一级预防的争议,质疑其不能达到临床获益和风险的适当平衡,这些争议还有待于更多循证证据获得而澄清。作为促进绝经女性健康的主要践行者,我们在给予患者健康生活方式指导和MHT建议的同时,也应关注诸如心血管学界、内分泌学界等相关学科在评估和管理健康风险方面的研究进展和更新建议,以完善对绝经相关健康的全面管理。

(东南大学附属中大医院 任慕兰)

屈螺酮对心血管和乳腺影响的临床前研究

A review of the cardiovascular and breast actions of drospirenone in preclinical studies

T. Simoncini and A. R. Genazzani

王惠兰 译

目的: 激素补充治疗可有效缓解女性绝经期症状。对于有子宫的妇女, 必须加用孕激素以保护子宫内膜。然而, 不同剂型的合成孕激素因其药理学特征上的某些差异可能产生不同的临床效应。本研究汇总分析了文献中有关孕激素在激素补充治疗中的临床前及临床应用研究的不同报道, 致力于探讨孕激素对心血管系统和乳腺的影响。

方法: 检索在线数据库, 以相关性、时效性作为纳入标准, 选择较高质量的文献研究, 进行综合分析。

结果: 孕激素生物效应的强弱, 取决于孕激素与其受体亲和力的大小以及二者结合后信号传导作用, 信号传导强弱常因配体不同而异。观察性研究显示, 激素补充治疗中加用醋酸甲羟孕酮和某些其他剂型孕激素, 可能会减弱雌激素对心血管的益处并增加乳腺癌的风险。这可能与孕激素的药理机制有关。在新一代孕激素中, 屈螺酮在临床前研究中已被广泛研究。与其他孕激素药理特性相似, 屈螺酮不具有雌激素、雄激素及糖皮质激素活性, 但具有较强的抗醛固酮和抗雄激素作用。由此造就了屈螺酮在心血管细胞和乳腺细胞功能保护方面独特的优势。

结论: 激素补充治疗的相对风险与所选用的激素种类有关。不同种类孕激素在药理特性方面的差异, 可能会导致不同的临床结果, 从而对长期健康造成潜在影响。

CLIMACTERIC 2010;13:22-33

绝经妇女的内皮功能和心血管危险分层

Endothelial function and cardiovascular risk stratification in menopausal women

S. L. Mulvagh, T. Behrenbeck, B. A. Lahr, K. R. Bailey, T. G. Zais, P. A. Araoz and V. M. Miller

唐良菡 冷若冰 译

背景: 在动脉粥样硬化的患者中, 内皮依赖性、血流介导的外周动脉反应性充血是下降的。本研究旨在探讨针对绝经早期且无心血管疾病症状的妇女, 评价内皮功能的数字张力测定法是否可以对其心血管危险程度进行分层。

方法: 选取通过Kronos早期雌激素预防研究 (KEEPS) 筛查的妇女, 评估其心血管疾病常见的风险因素, 通过数字张力测定法 (RHI) 测定的血流介导的反应性充血, 通过超声波测定的颈动脉内膜中层厚度 (CIMT), 以及通过64排CT检测的冠状动脉钙化情况 (CAC)。

结果: 102名非糖尿病的白种女性 (平均年龄 53.0 ± 2.3 岁, 末次月经后 18.0 ± 9.0 个月) 纳入研究, 其中72%的女性从未吸过烟。14名女性CAC评分阳性 (范围0.5~133钙化单位); CIMT为0.57~1.06 mm; RHI在1.26到5.44之间, RHI与绝经后的时间、CAC、CIMT、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇无关。在纳入研究的所有妇女中, RHI与BMI呈显著负相关 ($r=-0.21, P=0.031$), 但在不吸烟的妇女中两者并无相关性 ($r=-0.17, P=0.14$)。在纳入研究的所有妇女和不吸烟的女性中, 高密度脂蛋白与CAC均呈负相关 ($r=-0.20, P=0.05$ 和 $r=-0.27, P=0.02$)。

结论: RHI在绝经3年内的健康妇女中波动较大。RHI与标准风险评分、CAC或CIMT无关。RHI可能成为针对绝经早期妇女的一种额外、独立、无创的心血管风险因素分级工具。随着KEEPS的进行, RHI的数据可以提供关于激素治疗、血管内生物学和动脉粥样硬化风险的信息。

CLIMACTERIC 2010;13:45-54

论著 (摘要)

激素补充治疗对早期绝经女性心肌运动的影响

The effects of hormone replacement therapy on myocardial performance in early postmenopausal women

M. A. Duzenli, K. Ozdemir, A. Sokmen, K. Gezgin, A. Soyly, C. Celik, B. B. Altunkeser and M. Tokac

阴春霞 译

目的: 激素补充治疗 (HRT) 对心脏功能影响的研究结果一直存在争议。这些研究多采用常规超声心动图评估心脏功能。本研究旨在观察HRT对健康早期绝经后女性心肌收缩速度和心肌运动指数 (MPI) 的影响。

方法: 一项前瞻性对照研究中, 将60名健康的绝经后妇女分为两组 (HRT组32人, 对照组28人)。常规超声心动图参数测定后, 组织多普勒超声心动图记录二尖瓣和三尖瓣环状态。测量收缩期心肌运动速度 (Sm)、舒张早期和晚期心肌运动速度 (Em和Am) 及时间间隔, 计算心肌运动指数 (MPI)。然后在限制运动的情况下, 使用布鲁斯方法进行运动后的压力测试。HRT组 (口服醋酸甲羟孕酮0.625 mg+雌二醇2.5 mg/d)服药3和6个月后, 重复相同的检测。在使用HRT第3和6个月, 评价HRT对心肌运动速度、MPI和运动时间的影响。

结果: 研究过程中对照组的各种参数没有发生统计学变化。HRT对左心室Sm或右心室Sm没有任何影响。然而, HRT组6个月时, 左心室Em/Am和右心室Em/Am比率显著增加, 左心室和右心室的MPI值与基值相比显著降低。此外, HRT组3个月后, 运动时间和代谢当量值均显著增加, 并且持续增加到6个月。HRT组所有参数均呈有利变化, 明显不同于对照组。

结论: 本研究结果表明, HRT不仅有效治疗绝经症状, 而且可以增加心血管的性能, 尤其对改善早期绝经后妇女心脏舒张功能有效。

CLIMACTERIC 2010;13:157-170

论著 (摘要)

绝经后妇女骨密度减小与亚临床动脉粥样硬化的关系

Relationship between decreased bone mineral density and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women

C. Celik, S. Altuncan, M. O. Yildirim and M. Akyuz

廖秀花 译 林元 审校

目的: 本研究的目的在于研究绝经后妇女冠状动脉钙化 (CAC) 与骨密度的关系。

方法: 冠状动脉钙化采用Imatron C150 XP EBT扫描仪测量。将钙化评分大于0的归为CAC (+); 未检测出钙化斑的则为CAC (-)。骨密度采用双能X线吸收测定法测量。根据患者的腰椎骨的骨密度值 (T值), 将患者分为两组, 分别为正常骨密度组、骨量减少/骨质疏松组。

结果: CAC (+) 患者在正常骨密度组占20%, 在骨量减少/骨质疏松组中占60% (差异有统计学意义, $P=0.037$)。正常骨密度组和骨量减少/骨质疏松组L1-4骨密度值分别为 1.13 ± 2.29 和 0.98 ± 2.79 g/cm², 两组的平均CAC分值分别为 1.34 ± 1.2 和 69.0 ± 20.5 。骨量减少/骨质疏松组的CAC分值显著高于正常骨密度组 ($P=0.014$)。

结论: 本项研究显示, 在绝经后妇女中, 低骨密度可能是亚临床冠状动脉硬化的高危因素。

CLIMACTERIC 2010;13:254-258

综述 (摘要)

女性高血压: 孕酮和醛固酮的作用

Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone

E. Boschitsch, S. Mayerhofer and D. Magometchnigg

张治芬 译

血压随年龄而改变、两性间的血压差异以及高血压的发病率, 一直是以往几十年来, 众多实验研究、临床研究和流行病学研究的主题。对性激素雌二醇和睾酮在两性间血压差异中的作用虽有研究但无明确的结论。本文综述了两性间血压差异的背景信息, 叙述了孕酮和醛固酮对血压的影响, 并讨论了醛固酮增多症的病理生理学, 以及探讨屈螺酮在不同性别人群高血压防治和心血管保护方面的潜在作用。

CLIMACTERIC 2010;13:307-313

论著 (摘要)

绝经管理: 基于心血管疾病风险的方法

Menopause management: a cardiovascular risk-based approach

*C. J. Haines and E. Farrell**

Department of Obstetrics and Gynaecology, The Chinese University of Hong Kong, New Territories, Hong Kong;

**The Menopause Unit, Monash Medical Centre, Southern Health, Clayton, Australia*

王彦洁 杨欣 译

激素补充治疗 (Hormone replacement therapy, HRT) 仍然是绝经症状管理的金标准; 然而, 由于对一些可能副作用的关注, 使得HRT的使用率已下降。绝经期管理的方法一直被修订, 已超出公认的控制绝经症状的范畴, 到包括更年期妇女健康的更广泛的方面。对于绝经后女性来说, 高血压和相关的心血管疾病风险是特别重要的有待解决的问题, 尤其对于亚太地区的女性来说, 亚太地区的国家人口正在迅速老龄化, 同时也承载着世界上有一半的心血管疾病负担, 其中2/3的心血管疾病继发于血压升高。妇科医生作为处理女性绝经期症状的关键角色, 在评估妇女健康、提供健康生活方式指导、给予必要治疗或转诊至相关专家等方面起着重要的作用。这篇文章由亚太地区的妇科医生和心血管医生共同撰写, 总结了现有的循证医学证据, 通过使用一种灵活的血压分类标准, 为医生给具有低、中、高心血管风险或糖尿病女性的绝经期症状治疗制定个体化的方案提供了一个诊疗流程。根据心血管疾病风险制定的个体化激素补充治疗方案能改善女性的心血管健康和治疗绝经期症状。

CLIMACTERIC 2010;13:328-339

论著 (摘要)

健康、近期绝经妇女的绝经症状与亚临床动脉粥样硬化有关

Menopausal symptoms are associated with subclinical atherosclerosis in healthy recently postmenopausal women

I. Lambrinou, A. Augoulea, E. Armeni, D. Rizos, A. Alexandrou, M. Creatsa, M. Kazani, G. Georgiopoulos, A. Livada, A. Exarchakou and K. Stamatelopoulos

周红林 译

目的: 了解绝经症状是否与健康、近期绝经妇女的动脉结构和功能的变化有关。

方法: 110名45~55岁的绝经后妇女被纳入本横向比较研究。用格林更年期量表记录绝经症状。对每位受试者测量身高、体重及体重指数 (BMI), 并测定血压、血脂、血糖、胰岛素、性激素及甲状腺激素。通过测定内膜中层厚度 (IMT)、肱动脉血流介导的舒张功能 (FMD) 以及脉搏波速来评估动脉结构、功能及硬度。

结果: 与无或轻度潮热症状的妇女相比, 具有中重度潮热症状妇女的IMT增加 (IMT在无潮热妇女中为 0.61 ± 0.08 mm, 在轻度潮热妇女中为 0.62 ± 0.11 mm, 在中、重度潮热妇女中为 0.67 ± 0.11 mm; $P=0.034$)。这种差异独立于年龄、绝经年龄、抽烟、血压、肥胖、血脂水平、胰岛素抵抗及激素水平等心血管疾病风险因子。没有发现心理或身心症状与上述各动脉指标间有相关性。同时, 绝经症状与血清性激素以及甲状腺激素水平之间也没有关系。

结论: 颈动脉IMT是一项反映亚临床动脉粥样硬化和心血管疾病风险的间接指标。与无症状妇女相比, 具有血管舒缩症状妇女的颈动脉IMT增加。这种相关性独立于心血管疾病风险因子或内源性激素水平。至于绝经症状作为心血管疾病的又一项风险因子是否需要给予预防性干预尚有待阐明。

CLIMACTERIC 2012;15:350-357

观点 (摘要)

心肌梗死后激素治疗的随访

Post-myocardial infarction hormonotherapy revisited

A. Pines

傅璟 黄薇 译

目前指南建议, 绝经后激素治疗不应用于冠心病的二级预防, 且冠心病急性发作者应停用。回顾有关心肌梗死后停用激素治疗的资料显示, 这一推荐的依据不牢靠且不明确。事实上, 一些相关研究得出, 与冠脉事件后继续激素治疗的患者相比, 停止应用激素并未带来任何益处, 或许甚至引起一些不良心脏事件。本文采用最近发表的一项研究为契机, 回顾这一主题。基于这篇文献, 作者认为长期服用激素患者在心肌梗死治疗后不应停止激素治疗, 但在使用前应当对不同患者进行个体化评估。

CLIMATERIC 2012; 15: 538-541

论著 (摘要)

动脉僵硬度在绝经期并未呈现出随年龄增加而加重

The menopausal transition does not appear to accelerate age-related increases in arterial stiffness

S. M. O' Neill, J. Liu, M. F. O' Rourke and S. K. Khoo

雷小敏 译

目的: 动脉僵硬度是心血管疾病风险的一项独立指标, 随着年龄的增长、高血压、糖尿病和高脂血症的发生而增加, 对于男性和女性均一样, 尽管女性表现更为明显。本研究旨在探讨绝经后妇女该变化是否随着年龄增长而加重。

方法: 该研究从一般人群中抽样468名妇女(年龄40~80岁), 采用平面压力波测定评估了脉搏波并分析了脉搏波传导速度。在多元线性回归模型中, 年龄是增加主动脉压力 ($P < 0.0001$)、增强指数 ($P < 0.0001$)、增强指数调整至心率75次/min ($P < 0.0001$) 和颈-股动脉脉冲波传导速度 ($P < 0.0001$) 的主要相关因素。

结果: 方差分析显示, 在绝经组间(绝经前、围绝经期和绝经后)调整了增强指数、增强压力和脉搏波传导速度均值后无显著差异。调整了增强压力和脉搏波传导速度均值后激素治疗组 ($n = 130$) 和非激素治疗组 ($n = 338$) 之间有可比性。

结论: 本项结果对一些研究者的观点, 即更年期加速了动脉僵硬度年龄相关性改变提出了挑战。

CLIMACTERIC 2013;16:62-69

综述 (摘要)

亚洲与西方女性在绝经方面的差异

East is east and West is west: perspectives on the menopause in Asia and The West

R. J. Baber

杜鹃 阮祥燕 译

有观点认为绝经症状为特有的“西方”现象, 不存在于其他区域尤其是亚洲的女性中, 因其受到饮食、社会及文化因素的保护作用。近来, 有研究对比了西方与亚洲多个种族的女性, 发现她们的绝经状况及结局相似。亚洲与西方女性间, 不同种族女性的内源性激素水平及绝经年龄差异很小, 绝经症状的类型及发生率有所不同。但是, 与西方类似或受其影响, 21世纪亚洲女性及医疗机构所面临的重大挑战是绝经后女性的长期健康问题, 包括心血管疾病、骨质疏松及乳腺癌。

CLIMACTERIC 2014;17:23-28

论著 (摘要)

绝经后妇女中生活方式和高密度脂蛋白胆固醇的关系

Lifestyle and high density lipoprotein cholesterol in postmenopause

A. Di Blasio, I. Bucci, P. Ripari, C. Giuliani, P. Izzicupo, F. Di Donato, E. D'Angelo and G. Napolitano

马颖 译

目的: 激素和代谢水平发生改变是更年期患者所具有的特点。这些改变与心血管疾病发生风险增加密切相关, 其中低水平血浆高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇是一项独立风险因素。本研究以40名绝经后妇女为对象, 研究了与基础血浆HDL胆固醇水平的相关变量以及有氧运动对变量的影响。

方法: 我们对参与者的身体组分、饮食习惯和最大有氧代谢能力进行了评估。测量了其每日体育活动特征和血浆脂蛋白水平。受试者每周进行4天中等强度的步行锻炼, 坚持14周, 然后按照基础血浆HDL胆固醇水平的三分位数进行分组。

结果: 回归分析结果显示腰臀比和每日中等强度锻炼的次数 (连续锻炼10分钟以上, $B10_{m/day}$) 是基础血浆HDL胆固醇水平的预测变量。训练期结束后, 第一、第二三分位的血浆HDL胆固醇水平升高, 而第三三分位的血浆HDL胆固醇水平降低。此分组体现了不同的自发体育锻炼情况: 第三三分位组的锻炼时间低于 $B10_{m/day}$, 而其他组锻炼时间不变。

结论: 本研究使人们对血浆HDL胆固醇水平与体育活动特征的关系有了认识。此外, 研究表明参加体育锻炼可导致自发运动的减少 (负补偿), 它可能会抵消或减小有氧运动对血浆HDL胆固醇水平的积极影响。

CLIMACTERIC 2014;17:37-47

论著 (摘要)

绝经过渡期轻度体育锻炼是减轻肥胖的更好选择

Light physical activity is a better determinant of lower adiposity during the menopausal transition

M.-È. Riou, J. Abdalnour, M. Brochu, D. Prud'homme, R. Rabasa-Lhoret and È. Doucet

符书馨 罗辰 译

目的: 研究在绝经过渡期进行体育锻炼的时间长短与肥胖之间的关系。

方法: 在一项为期5年的前瞻性研究中, 对65名妇女 (年龄为47~54岁, 体重指数为 $23.2 \pm 2.4 \text{ kg/m}^2$) 进行体重和机体组份的测定。根据为期7天的加速计测量和连续7天的食物日记所记录的能量摄入情况来决定不同强度体育锻炼 (静坐, 轻度, 中度及高度) 所持续的时间。

结果: 在第一年的观察中发现进行轻度体育锻炼的时间与脂肪量 (FM) ($r=-0.38, P<0.005$), 中央型脂肪量 (腹部脂肪量) ($r=-0.36, P<0.005$), 外周脂肪量 ($r=-0.33, P<0.01$) 和体脂百分比 ($r=-0.42, P<0.001$) 均存在显著地负相关。肥胖的程度与进行中等或剧烈体育锻炼的时间无明显相关性。对在研究第一年中轻度体育锻炼时间采取的三分位法分析表明, 锻炼时间在高三分位数范围的妇女, 其脂肪量 (20.7 ± 4.0 vs. 20.3 ± 6.6 vs. $16.6 \pm 4.6 \text{ kg}, P<0.05$)、中央型脂肪量 (腹部脂肪量) (10.1 ± 2.6 vs. 10.0 ± 3.8 vs. $7.8 \pm 2.4 \text{ kg}, P<0.05$) 和体脂百分比 (34.5 ± 5.1 vs. 32.2 ± 7.7 vs. $28.1 \pm 6.2\%, P<0.01$) 均显著降低。通过对中度及剧烈的体育锻炼持续时间和总体能量摄入做协变量分析后, 这些差异仍然显著。最后, 在5年的随访中发现花费更多时间进行轻度体育锻炼 (高三分位) 的妇女脂肪量、体脂百分比、中央型及外周脂肪量均处于较低水平。

结论: 我们的研究结果表明, 相比中度和 (或) 剧烈的体育锻炼以及独立观察绝经状态对肥胖的影响, 轻度体育锻炼持续的时间长短对肥胖的影响更大。

CLIMACTERIC 2014;17:79-86

论著 (摘要)

中国绝经后妇女血尿酸水平与代谢综合征的相关性

Relationship between serum uric acid levels and metabolic syndrome in Chinese postmenopausal women

P. J. Liu, F. Ma, H. P. Lou, Y. N. Zhu and Y. Chen

郭雪桃 丛新茹 译

目的: 有报道血尿酸水平与代谢综合征 (MetS) 存在相关性。但在中国绝经后妇女人群中探讨血尿酸 (SUA) 水平与MetS相关性的研究甚少。因此, 我们进行了这项研究, 旨在探讨中国绝经后妇女血尿酸水平与MetS的相关性。

方法: 纳入每年做健康体检的1022名绝经后妇女行横断面研究, 年龄42~80岁。MetS由美国国家胆固醇教育计划/成人治疗小组III标准 (NCEP-ATP III) 定义。参与者中, 385名妇女诊断为MetS (MetS组), 其他为非MetS (非MetS组)。根据SUA水平四分位数分为4组: Q1: <3.9 mg/dl; Q2: 3.9~4.5 mg/dl; Q3: 4.6~5.1 mg/dl; Q4: 5.2~6.0 mg/dl。不同SUA水平与Mets的关系采用二分类logistic回归分析。

结果: 对所有研究对象的年龄、体重指数、血尿素氮、血清肌酐、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和C反应蛋白水平进行校正后, Q4组与Q1组发生MetS的比值比 (OR值) 是3.768 (95%CI: 2.386~5.950) ($P<0.01$)。在Q2、Q3、Q4组MetS的发生显著增加, 且随SUA水平的升高而逐渐增加 ($P<0.001$)。

结论: 在中国绝经后妇女中, 较高水平的SUA是发生MetS的独立危险因素, 且与MetS的发生存在正相关。

CLIMACTERIC 2014;17:148-154

论著 (摘要)

女性绝经过渡期的激素变化与体内脂肪量有关

Hormone variations associated with quantitative fat measures in the menopausal transition

S. Senapati, C. R. Gracia, E. W. Freeman, M. D. Sammel, H. Lin, C. Kim, R. J. Schwab and G. W. Pien

吴洁 译

目的: 女性生殖激素水平与身体大小有关, 而雌二醇水平与身体大小间的关系在女性绝经过渡期会发生改变。本研究通过测定内脏及皮下脂肪量, 以说明女性激素水平, 尤其是雌二醇在绝经过渡期与身体大小之间的关系。

方法: 对宾夕法尼亚卵巢衰老研究中的77位女性进行横断面评估, 获得卵泡早期激素 (卵泡刺激素、雌二醇、黄体生成素、硫酸脱氢表雄酮、睾酮) 及核磁共振的T1加权腹部成像资料。运用Amira软件测定77位女性的脂肪容积 (cm^3), 根据内脏及皮下脂肪容积的三分位数法分为三组。应用多元线性回归模型在调整受试者种族, 年龄及绝经状态后比较三组的激素水平值。

结果: 在已调整的模型中, 三组雌二醇水平与内脏脂肪量呈正相关 [几何平均数的雌二醇 (pg/ml): 低水平组13.0 pg/ml, 中水平组17.5 pg/ml, 高水平组26.7 pg/ml, $P=0.006$], 而卵泡刺激素与内脏脂肪含量呈负相关 [几何平均数的卵泡刺激素 (mIU/ml): 低水平组42.8 mIU/ml, 中水平组43.2 mIU/ml, 高水平组30.8 mIU/ml, $P=0.03$]。此外, 雌二醇水平与内脏及皮下脂肪的关系随绝经状态而改变 ($P<0.001$)。在女性绝经过渡早期, 三组的雌二醇水平相近; 绝经后期, 雌二醇水平与内脏脂肪量呈正相关。其他激素与脂肪量无相关。

结论: 雌二醇水平与内脏脂肪量有关, 并随女性绝经状态的不同而发生改变。此提示内脏脂肪量可能是女性绝经过渡期激素水平变化的重要介质。

CLIMACTERIC 2014;17:183-190



雌二醇屈螺酮片



2003年后

含新型孕激素屈螺酮 的激素治疗产品



安今益® 简要处方资料

【药品名称】

通用名：雌二醇屈螺酮片

商品名：安今益®，Angelique®

【成份】

本品为复方制剂，其组分为1mg雌二醇和2mg屈螺酮

【用法用量】

每日1片，每个包装含28天的治疗。治疗应连续进行，即一盒药服完后立即开始服用下一盒，中间不要间隔

详见说明书

【适应症】

用于绝经超过1年的女性所出现的雌激素缺乏症状的激素替代疗法

【禁忌症】

- 不明原因生殖道异常出血
- 已知或可疑乳腺癌
- 已知或可疑性激素依赖性癌前病变或恶性肿瘤
- 目前或既往有肝脏肿瘤（良性或恶性）
- 严重肝脏疾患
- 未治疗的子宫内膜增生
- 急性肝病、或曾有肝病且目前肝功能尚未恢复正常

- 卟啉病
- 严重肾功能不全或急性肾衰，肾上腺功能不全
- 急性动脉血栓栓塞（如心肌梗死和中风）
- 活动性深静脉血栓，血栓栓塞性疾病，或有发生这些疾病的病史记录
- 严重的高甘油三酯血症
- 妊娠或哺乳期
- 已知对药物中的活性成分或任何辅料过敏

【主要注意事项】

在使用HRT时，如发现禁忌症或下列情况，应立即终止治疗：

- 1、偏头痛或首次出现的频繁的异常严重的头痛，或者有其他可能是脑血管闭塞的前驱症状时；
- 2、于妊娠期或既往使用性激素时首发的胆汁淤积性黄疸或胆汁淤积性瘙痒再次发作；
- 3、发生血栓性疾病，或可疑血栓形成

【常见不良反应】

常见不良反应为乳房疼痛，最初几个月出血和点滴出血

【作用类别】

处方药

【说明书版本】

2009年9月29日

更多信息详见安今益®说明书

拜耳医药保健有限公司

北京市朝阳区东三环北路27号
拜耳中心
邮政编码：100020
电话：010-59218282
传真：010-85505173

进口药品注册证号：H20090841
本广告仅供医学药学专业人士阅读

拜耳公司上海联络处

上海市浦东新区花园石桥路33号
花旗集团大厦39层
邮编：200120
电话：021-61468282
传真：021-61468181

国药准字 J20100055

拜耳公司广州联络处

广州市中山二路18号广东电信大厦41层
邮编：510081
电话：86-20-87158282
传真：86-20-87158181

粤药广审（文）第2012020084号

请按医生处方购买和使用，不良反应、禁忌注意事项详见说明书



Bayer HealthCare
拜耳医药保健

